

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 121

PROPHYLAXIE DE LA FIÈVRE JAUNE

NOTAMMENT PAR LA

VACCINATION ANTI-AMARILE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 juillet 1939

PAR

Pierre-Émile-Jean RIGOLLET

Élève du Service de Santé de la Marine
Ancien externe des Hôpitaux

Né à PARIS (Seine), le 15 février 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur	Président.
		MANDOUL, professeur	Juges.
		PIECHAUD, agrégé	
		DERVILLE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6. Place Saint-Christoly, 6

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 121

PROPHYLAXIE DE LA FIÈVRE JAUNE

NOTAMMENT PAR LA

VACCINATION ANTI-AMARILE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 juillet 1939

PAR

Pierre-Émile-Jean RIGOLLET

Élève du Service de Santé de la Marine
Ancien externe des Hôpitaux

Né à PARIS (Seine), le 15 février 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur	Président.
		MANDOUL, professeur	Juges.
		PIECHAUD, agrégé	
		DERVILLEE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anat. mic.	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
Physiologie	N.	id.	MASSÉ.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	DARGET.
id.	DELMAS-WARSALET.	id.	N.
id.	DE GRAILLY.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	FONTAN.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
id.	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DERVILLÉE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	N.	Physique médicale	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-WARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGERE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PERES :

CHARLES RIGOLLET

*Instituteur honoraire,
Officier de l'Instruction publique,*

ET

PAUL MATHIS

*Intendant Général des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Médaillé de 1870.*

A MON PERE

*Médecin Général inspecteur des Troupes coloniales,
Grand-Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille d'Or des Epidémies.*

A MA MERE

A MON FRERE

A MES SOEURS

A MON BEAU-FRERE. — A MA NIECE

A TOUS LES MIENS

A MON COUSIN C. MATHIS

*Médecin Général des Troupes coloniales,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Ancien Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre.*

A MES JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN

*Professeur de Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,*

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

PROPHYLAXIE DE LA FIÈVRE JAUNE

NOTAMMENT PAR LA

VACCINATION ANTI-AMARILE

AVANT-PROPOS

Ce travail est consacré au virus amaril et à la vaccination anti-amarile. Il contient les acquisitions récentes sur les propriétés physiques et biologiques du virus, son comportement chez les insectes vecteurs et les animaux réceptifs, les méthodes de vaccination actuelles, à virus *neurotrope* et *viscérotrope*, le test de protection et la prophylaxie administrative, en particulier dans les transports aériens.

Nous devons à M. le Médecin général Mathis l'inspiration et la direction de ce travail.

Nous remercions M. le Professeur Bonnin d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

LA FIEVRE JAUNE — SON EPIDEMIOLOGIE

SYMPTOMATOLOGIE RÉSUMÉE. — La fièvre jaune, ou typhus amaril, est une affection endémique dans les contrées subtropicales de l'Afrique et de l'Amérique. Elle s'y manifeste, en outre, parfois par des explosions épidémiques très graves dont l'histoire nous a conservé les méfaits.

Elle est caractérisée, dans ses formes classiques, par un début brusque, avec frissons, fièvre élevée, rachialgie (coup de barre), céphalalgie, tension des globes oculaires, irradiations douloureuses dans les membres; épigastralgie, avec nausées et vomissements; le pouls bat vite et fortement, parfois non (signe de Faget); le visage est vultueux; l'agitation, le délire, parfois la confusion mentale, traduisent l'atteinte de l'encéphale; l'albumine est de règle, elle est abondante dans les cas graves.

Après trois ou quatre jours, ces phénomènes s'amendent et la température s'abaisse. Mais cette détente dure peu, souvent quelques heures seulement, et la fièvre reparait en même temps que se montrent les symptômes caractéristiques : vomissements noirs (vomito negro), melæna, hémorragies diverses, ictère (qui n'est parfois apparent qu'après la mort), défaillance cardiaque. Dans les cas suivis de guérison, la convalescence est très lente.

La maladie comprend, on le voit, deux phases. Dans la première, dite inflammatoire ou fièvre rouge, prédominent des phénomènes qui soulignent l'atteinte des centres nerveux. Dans la seconde apparaissent des lésions viscérales, et particulièrement celles du foie, des reins et du cœur.

Le tableau clinique n'est pas toujours aussi net, il y a des cas où la symptomatologie est fruste ou incomplète, surtout en région endémique et au début des explosions épidémiques. Le diagnostic n'est pas toujours facile dans ces pays où de nombreuses pyrexies ictérigènes peuvent donner le change. Il peut être facilité par les altérations macro- et microscopiques du tissu hépatique.

Il n'entre pas dans le plan de ce travail de les étudier. Nous signalerons seulement la dégénérescence graisseuse du foie, dont la coupe présente une couleur chamois, la nécrose hyaline et les inclusions nucléaires acidophiles auxquelles les anatomo-pathologistes attribuent un caractère pathognomonique.

NATURE ET TRANSMISSION DE LA FIÈVRE JAUNE. RÔLE DU « *STEGOMYIA FASCIATA* ». — L'ignorance complète dans laquelle on est longtemps resté de la nature de la fièvre jaune et des conditions de sa diffusion a été cause que nulle prophylaxie efficace ne pouvait lui être opposée.

Les observateurs avaient cependant constaté : que ses manifestations épidémiques sévissaient au moment de la saison chaude et humide de l'été; que la densité de la population favorisait le nombre et la gravité des atteintes; que certains éléments ethniques, notamment les Européens, étaient plus sévèrement frappés; qu'en général l'affection ne récidivait pas; enfin que les nouveaux venus dans un foyer en activité payaient un lourd tribut au fléau.

D'où, pendant ce qu'on appelle sous les tropiques « l'hivernage », l'application de certaines mesures : dispersion des troupes; éloignement les uns des autres des navires sur rade, envoi sur les hauteurs (notamment aux Antilles) des éléments de la population dont la présence dans les centres urbains n'était pas utile. Les malades étaient surveillés et autant que possible traités à l'hôpital..., et l'on attendait le retour de la saison fraîche.

C'est seulement en 1899-1900 qu'une commission de méde-

cins américains, Reed, Carroll, Agramonte et Lazear (ce dernier mort de fièvre jaune dès le début), expérimentant à Cuba, vérifiait l'hypothèse, précédemment formulée par Carlos Finlay, que l'agent de transmission de la fièvre jaune était un moustique.

Les travaux de la mission américaine furent confirmés en 1901-1902 par trois médecins de l'Institut Pasteur de Paris : Marchoux, Salimbéni et Simond, opérant au Brésil.

Sans entrer dans le détail des expériences de ces deux commissions, nous retiendrons seulement les résultats qu'ils ont obtenus.

1° La fièvre jaune n'est pas contagieuse directement, mais un homme sain peut être infecté par injection sous-cutanée de 1/10 de centimètre cube du sang d'un malade.

2° L'infection naturelle est due à la piqure d'un Culicidé, *Stegomyia fasciata* (= *St. calopus* = *Aedes aegypti*) qui puise le virus sur un malade et devient lui-même infectant après une incubation de 12 jours. Il peut vivre plusieurs mois, notamment par hibernation, et reste infectant toute sa vie.

3° L'agent de la maladie est un virus qu'on ne trouve dans la circulation périphérique de l'homme que pendant les trois premiers jours de la maladie. Ce virus est tué par un chauffage de 10 minutes à 55° C.

4° L'incubation humaine, après transmission expérimentale, varie de 2 à 6 jours.

5° L'infection par piqure de *Stegomyia* confère l'immunité contre une injection ultérieure du sang virulent.

6° Le sérum du sang d'un convalescent immunise transitoirement contre la maladie.

Des travaux ultérieurs ont précisé, d'autre part, les particularités biologiques du *Stegomyia* qui permettent la conservation et la transmission du virus amaril et expliquent les anomalies apparentes de diffusion de la fièvre jaune.

7° Le *Stegomyia* est un moustique casanier, vivant dans les habitations et ne s'en écartant que pour rechercher les

collections d'eau favorables à la ponte : caisses à eau, gouttières des toits, caniveaux, fosses d'aisance, vieilles boîtes de conserve, tessons de bouteille, embarcations échouées, etc., tous gîtes calmes et bien abrités.

8° Seule la femelle pique l'homme.

9° Elle exige un repas de sang pour mûrir ses œufs. Fécondée dès sa naissance, l'instinct la porte donc à piquer quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit. A ce moment, elle peut s'infecter, mais elle n'est pas infectante. Plus âgée et pouvant être devenue infectante, elle s'assagit et ne pique plus que la nuit⁽¹⁾.

10° Le *Stegomyia* n'est actif qu'entre 18° et 32° C. Au-dessous de 10° C., il meurt en quelques jours; vers 38° C., il meurt également, surtout si la température est sèche, son maximum d'activité se manifeste à 26°-28° C.

A la température optima, les mâles vivent de 40 à 60 jours, les femelles de 70 à 120 jours. A une température plus basse, leur vie est plus courte : 10 à 40 jours celle des mâles; 20 à 65 celle des femelles.

PROPHYLAXIE GÉNÉRALE. — Ces acquisitions ont permis aux autorités sanitaires des pays à fièvre jaune de mettre en œuvre une prophylaxie rationnelle dont l'efficacité a eu d'heureux résultats.

Puisque le *Stegomyia* était le seul vecteur connu du virus, on devait s'efforcer de le détruire tant dans son stade ailé que dans son stade larvaire; d'où conseils pratiques pour la destruction des moustiques adultes et ordonnances de voirie pour la reconnaissance et la suppression ou la stérilisation des gîtes à larves.

Puisque l'homme était le seul réservoir à virus connu, il importait de supprimer la possibilité pour le moustique de piquer l'homme. D'où obligation de traiter les malades dans

(1) Au Brésil, les citadins de Rio, qui en avaient les moyens, venaient dès le coucher du soleil à Pétropolis, localité dont le climat d'altitude (1.000 mètres) annihilait l'activité des moustiques. Ils échappaient ainsi à l'inoculation amarile.

des locaux à ouvertures grillagées, et mesures tendant à généraliser l'emploi de la moustiquaire et le grillage des habitations.

Puisque le moustique infectant ne pique que la nuit, il était indiqué : de réduire au minimum la circulation nocturne; de protéger par des gants et des masques les mains et le visage du personnel astreint à un service de garde (police, plantons, factionnaires, etc.); d'imposer les mêmes mesures aux noctambules; de supprimer les spectacles et fêtes de nuit; d'évacuer au loin la population inutile au fonctionnement des centres contaminés, ou bien de la transporter, du lever au coucher du soleil, soit dans des baraquements bien protégés, soit dans un lieu écarté, où elle ne serait pas exposée aux moustiques infectés ⁽¹⁾. Ces derniers moyens, d'une sévérité draconienne, ne sont naturellement de mise qu'au cas de manifestations actives de la fièvre jaune dans le centre donné.

Tels sont les principes selon lesquels a été conçue depuis 1900 la lutte contre le fléau amaril. Sans doute ces moyens prophylactiques n'ont pas jugulé la fièvre jaune. C'est que leur application exige des particuliers et des services publics des sacrifices financiers lourds et soutenus; on les épargne quand la poussée épidémique est terminée. D'autre part, ils sont pratiquement irréalisables dans les milieux indigènes où les conditions de l'habitation et du vêtement s'opposent à la lutte anti-stégomyienne vraiment sérieuse. Ils n'en ont pas moins limité l'ampleur des manifestations épidémiques et réduit leur durée. Leur efficacité a été si bien éprouvée qu'ils restent encore la charte des organisations sanitaires, nonobstant les armes nouvelles que la science vient de mettre à notre disposition et dont nous allons aborder l'étude.

(1) A Bamako, Bouffard a enrayé une bouffée épidémique en transportant chaque soir toute la population indigène de la ville sur la rive droite du Niger, où il n'y avait pas de *Stegomyias*. A Dakar, en 1927, les autorités maritimes ont préservé leur personnel en lui faisant passer les nuits en pleine mer dans des chalands aménagés.

CHAPITRE II

DECOUVERTE D'UN ANIMAL RECEPTIF CONSERVATION DES SOUCHES VIRULENTES

SENSIBILITÉ DU « *MACACUS RHÉSUS* ». — En 1927, à l'occasion d'un état épidémique amaril qui s'était établi depuis un an dans les possessions françaises et britanniques de la Côte occidentale d'Afrique, la Fondation Rockefeller avait envoyé en Nigéria une mission d'études composée des Docteurs Stokes, Bauer et Hudson. La mission arrivait à Lagos avec une importante collection de divers animaux de laboratoire destinés à des épreuves d'inoculation. Elle réussit à provoquer chez un singe asiatique, *Macacus rhésus*, en le faisant piquer par des *Stegomyias* infectés, une affection ayant tous les caractères cliniques et anatomo-pathologiques de la fièvre jaune humaine. Cette affection était transmissible de singe à singe.

Presque simultanément, à l'Institut Pasteur de Dakar, C. Mathis, Sellards et Laigret infectaient également un *Macacus rhésus*, et Sellards rapportait à Londres, dans une bouteille thermos, des fragments de foie et du sang de singe mort d'infection expérimentale.

Ce matériel virulent permit à Hindle d'infecter deux macaques dont le foie, adressé à l'Institut Pasteur de Paris, fut utilisé par Pettit et Stefanopoulo pour de nouvelles inoculations positives à des Rhésus (1).

(1) Pettit et Stefanopoulo injectèrent aussi le virus à un cheval, qui ne fit aucune réaction apparente, mais dont le sérum acquit des propriétés que nous mentionnerons plus loin.

Cette souche virulente, dite « souche française », et une autre, dite « souche Asibi », isolée par la Fondation Rockefeller, entretenues par passages sur animaux d'expérimentation, sont encore utilisées dans tous les laboratoires mondiaux qui étudient le virus amaril.

Il était ainsi démontré :

1° Que le virus, absent ou très raréfié après le troisième jour dans la circulation périphérique de l'homme, persistait en forte concentration dans les organes du singe, et y prenait une virulence beaucoup plus grande : en effet, alors que les innombrables autopsies humaines n'ont jamais contaminé aucun des nombreux médecins qui les ont pratiquées de tout temps, le matériel virulent des macaques a, par simple contact avec les mains, communiqué la fièvre jaune dans leur laboratoire, à Stokes, Young, et Noguchi, qui ont payé de leur vie les recherches qu'ils poursuivaient à la Côte d'Afrique. Une vingtaine d'autres contaminations de laboratoire ayant entraîné 4 décès ont été signalées.

2° Que la résistance du virus, que l'on croyait faible permettait son transport et son étude dans les laboratoires d'Europe où l'absence de *Stegomyias* rend illusoire le danger, toujours redoutable aux pays chauds, de la création artificielle d'un foyer amaril.

PROPRIÉTÉS DU VIRUS AMARIL. — Une étude approfondie des propriétés du virus fut alors entreprise dans tous les laboratoires.

L'agent de la fièvre jaune est un ultra-virus filtrant dont les dimensions mesurées sur membrane gradocol sont de l'ordre de 20 à 30 millionièmes de millimètre (Findlay et Broom).

Il est tué par 5 minutes de chauffage à 55° C., mais supporte des refroidissements de — 15° C.

Desséché dans le vide à cette température et scellé dans des ampoules privées d'air, il conserve quelques mois son activité.

A la température du laboratoire, sa virulence s'atténue rapidement. Cependant, Beeuwkes a conservé dans son laboratoire, sans précautions spéciales, du sang citraté, dont le virus était encore actif après un mois.

Il supporte des suppressions considérables (3.000 atmosphères).

Après sa centrifugation en eau physiologique, le liquide surmontant le culot n'a rien perdu de sa virulence.

Il résiste aux antiseptiques, aux colorants, aux associations microbiennes.

Il ne cultive sur aucun des milieux habituels de laboratoire. C'est sur le tissu embryonnaire de poulet que Haagen et Theiler ont réussi à le faire vivre et prospérer.

Lloyd, Theiler, et Ricci ont eu le même résultat, et Findlay l'a cultivé sur tissu carcinomateux à évolution rapide.

Ce virus de culture conserve sa virulence par repiquages, il se laisse neutraliser *in vitro* par un sérum anti-, mais il n'est pas neutralisé s'il est intra-cellulaire.

Des expériences de laboratoire furent aussi suivies en vue de découvrir d'autres animaux sensibles à la fièvre jaune et la réceptivité à l'ultra-virus amaril a été recherchée par de nombreux auteurs chez une grande variété d'animaux. On n'a reproduit expérimentalement les symptômes de la fièvre jaune que chez le hérisson et quelques variétés de macaques, notamment le *Sinicus*, le *Cynomolgus*, l'*Innuus*, le *Speciosus*, etc. Mais le *Rhésus* est de beaucoup le plus réceptif.

Les épreuves ont porté sur le chimpanzé, diverses espèces de singes autres que les macaques, les souris blanches et grises, le cobaye, l'agouti, l'écureuil, le campagnol, le chien, le chat, le lapin, le rat, le furet, la poule, le pigeon, le cheval, l'âne, etc. Le matériel virulent provenait du *Macacus rhésus* et l'inoculation était faite sous la peau ou dans la cavité péritonéale, sans donner lieu à aucune réaction.

RECHERCHE D'AUTRES INSECTES VECTEURS. — En même temps que les propriétés physiques et biologiques du virus étaient

ainsi précisées, des recherches expérimentales nouvelles étaient entreprises pour étudier son comportement dans l'organisme des insectes vecteurs.

Il avait d'abord été reconnu, en effet, que *Aedes aegypti* n'était pas le seul moustique apte à véhiculer le virus. Une quinzaine d'autres *Stegomyias* ⁽¹⁾ africains, américains, asiatiques et même européens, sont capables d'opérer ce transport soit par piqûres, soit par inoculation du produit de broyage de leur corps. En outre, la transmission a été fréquemment réussie avec des anophèles et des culex. Une des espèces, paraissant la plus apte est *Culex thalassius*, incriminé par Kerr, et qui est abondant à la Côte d'Afrique, dans les lagunes salées. Tous ces insectes n'ont d'ailleurs pas la régularité des inoculations positives ni la virulence qui appartiennent à *Aedes aegypti*. *Culex thalassius* notamment n'est infectant qu'après une longue incubation de 49 à 47 jours, ce qui ne favorise pas évidemment ses possibilités d'infestation.

Avec les tiques, des expérimentateurs ont eu des succès soit par piqûres, soit par inoculation de leurs fèces. D'autres n'ont eu que des échecs. Les puces n'ont également donné que des succès.

De ces expériences on est en droit de conclure que *Aedes aegypti* reste le grand responsable de la diffusion du typhus amaril.

COMPORTEMENT DU VIRUS DANS L'ORGANISME DES INSECTES VECTEURS. — Nous avons dit plus haut que les premiers expérimentateurs avaient fixé à 12 jours le délai nécessaire pour que les *Stegomyias* infectés devinssent infectants. La durée de cette incubation peut être très abrégée et descendre à 4 jours quand la température est supérieure à 32-34°C., elle devient plus longue quand la température s'abaisse. Ce délai

(1) L'énumération en serait sans doute incomplète. La prophylaxie sera pratiquement assurée par la destruction de tous les moustiques quels qu'ils soient

représente le temps que met l'agent virulent pour parvenir aux glandes salivaires de l'insecte. Le maximum d'activité des *Aedes* se manifeste à la température de 26°, 28°C., et leurs piqûres sont à ce moment très infectantes. S'ils sont maintenus pendant quelques jours à 16°C., limite au-dessous de laquelle ils ne piquent pas, leurs agressions ne sont plus infectantes. Et s'ils sont reportés dans un milieu de 28° C., la virulence se rétablit (Schuffner, Dinger et Snijders). Ces conditions expliquent la disparition brusque de la fièvre jaune à l'entrée de la saison froide, malgré que les moustiques soient encore un peu agressifs, et sa reviviscence non moins brusque l'été suivant par les piqûres de *Stegomyias* infectés sortant d'hibernation.

On a reconnu que 1 cm³ de sang de macaque pouvait contenir entre quelques millions et 1 milliard de doses mortelles de virus, et l'on a cherché à mesurer la quantité suffisante pour que la piqûre du moustique détermine l'infection. Hindle a constaté qu'il suffisait de la dose infinitésimale déposée chez le singe par la simple introduction de la trompe de l'insecte sans qu'il y ait eu de succion.

Ce moustique avait puisé chez un macaque infecté un sang extrêmement virulent. Mais, dans d'autres expériences, on voit que les singes ne s'infectent pas tous, même après des succions prolongées. Il existe donc soit des différences de virulence, soit des différences de résistance individuelle.

Dans la nature, où le virus stegomyien provient de l'homme, ne peut-on trouver dans ces faits l'explication de nombreux cas de vaccination et d'immunité acquise sans maladie apparente, soit que le moustique, chassé avant l'introduction complète de sa trompe, n'ait inoculé qu'une dose inférieure à la dose infectante, soit que le virus injecté ait été peu actif ?

Davis, Frobisher et Lloyd ne pensent pas que le virus se multiplie dans l'organisme du *stegomyia*. Ils ont constaté que la virulence du sang que l'insecte vient d'ingérer par

piqure sur macaque était mille fois moindre que celle du sang prélevé sur l'animal. Elle ne varie guère dans les jours qui suivent.

Sellards croit, au contraire, que le virus se multiplie et d'autant plus vite que la température est plus élevée. C'est ainsi que s'expliqueraient les variations de la durée de l'incubation selon la température ambiante.

Aragao et Da Costa Lima, en injectant dans le péritoine du macaque ou en déposant dans son cul-de-sac conjonctival les déjections de moustiques infectés, ont provoqué une fièvre jaune atténuée et à évolution ralentie.

Dans les cages d'élevage des *Stegomyias*, ces auteurs ont constaté que les mâles pouvaient s'infecter, probablement par les fèces, au simple contact des femelles infectées, et réciproquement. Reproduisant cette expérience, Kerr et Hayne n'ont pas réussi à infecter le macaque par injection du produit du broyage des *Stegomyias* mâles.

Dans la nature, il apparaît que cette contagion soit encore moins à craindre. Frobisher Davis et Stannon ont enfermé 300 *Aedes* femelles infectées dans une cage où, chaque mois, ils introduisirent 300 femelles nouvelles non infectées et leur offrirent des macaques à piquer. Ces animaux ne furent infectés que les 3 premiers mois, temps normal d'existence des premières femelles.

Une autre expérience a montré qu'en interrompant le repas, sur singes infectés, de moustiques qui achevaient de se gaver, sur singes neufs, ces derniers ne prenaient pas la maladie. Il n'y a donc pas transport mécanique du virus.

Enfin il a été vérifié que les moustiques infectés ne transmettaient pas leur pouvoir virulent à leur descendance.

FIÈVRE JAUNE DE JUNGLE. — Des constatations récentes, faites en Amérique du Sud, tendent à faire admettre l'existence de la fièvre jaune dans des contrées où la densité humaine est très faible et où le *Stegomyia fasciata* n'existe pas. La maladie, qu'on a dénommée fièvre jaune de jungle.

(ou de brousse), a pour agent un virus qui paraît identique au virus de la fièvre « urbaine ». Il serait transmis par un culicidé le *Moustique bleu* (*Hoemagogus equinus*), et le réservoir à virus serait constitué par des singes sauvages dont trois espèces se sont montrées réceptives. Sur 93 animaux éprouvés, 18, soit 20 p. 100, étaient immunisés.

La fièvre jaune de brousse frappe les coupeurs de bois et les travailleurs agricoles, à l'exclusion des femmes et des enfants qui ne quittent pas les villages. Dans une case occupée par une famille de 14 personnes, le père et un fils travaillant au dehors furent atteints et, soignés dans la maison, ne contaminèrent pas les 12 autres occupants.

Au village de Capparapi, 37 cas, dont 12 mortels, éprouvèrent exclusivement les travailleurs de la forêt; les femmes et enfants furent épargnés.

Le test de protection dont nous parlons plus loin montre que, dans certains cas, le nombre des habitants immunisés est beaucoup moins grand en ville que dans les campagnes avoisinantes. Sur 1.053 épreuves effectuées dans un groupe de petites villes du Brésil, le test urbain fut trouvé positif dans une proportion de 4,6 p. 100, alors que le test rural s'éleva à 71 p. 100.

Il nous paraît vraisemblable qu'entre la fièvre jaune de jungle et la fièvre classique, il n'y a aucune autre différence que des particularités épidémiologiques conditionnées elles-mêmes par les mœurs et la biologie des insectes vecteurs. Lorsque tous ces insectes seront déterminés, lorsque leurs mœurs et le comportement du virus dans leur organisme seront aussi bien connus que pour *Aedes aegypti*, les problèmes qui paraissent maintenant obscurs deviendront sans doute clairs. Ce qu'il faut retenir pour le moment, c'est que la multiplicité des espèces vectrices aggrave beaucoup les difficultés de la prophylaxie.

Dans une communication récente, Soper attribue à la fièvre jaune de jungle, au Brésil, une importance qui en fait un « problème d'hygiène publique de première grandeur ».

C'est à cette forme d'amarilisme que les autorités sanitaires du pays consacrent la majorité de leurs moyens prophylactiques, moyens constitués principalement par les vaccinations, puisque les conditions de sa diffusion, de sa disparition en saison fraîche, de sa reviviscence en saison chaude, restent encore inconnues.

Cette fièvre jaune de brousse existe-t-elle en Afrique ? On ne l'y a pas identifiée jusqu'à présent, quoique les recherches de Findlay et Mac-Callum aient établi que des singes de 7 espèces différentes possédaient en assez forte proportion une immunité naturelle. Sur 92 animaux examinés, 21, soit 23 p. 100, ont donné une réaction positive. Mais Beeuwkes a montré que si des *Stegomyias*, récoltés dans une case indigène où des cas de fièvre jaune s'étaient produits, étaient restés infectants, il n'a pas réussi d'inoculation avec des *Stegomyias* recueillis en différentes régions de la Nigéria. L'identification de cette forme amarilique en Afrique reste donc liée à la découverte d'insectes vecteurs autres que les *Stegomyias*, déjà connus comme aptes à la transmission du virus.

CHAPITRE III

VACCINATION

La fièvre jaune est une maladie contre laquelle l'immunité peut être acquise, et il est de notion ancienne qu'une atteinte antérieure confère à l'homme un état réfractaire plus ou moins prolongé et solide. Si les récidives ne sont pas toujours évitées, elles restent du moins bénignes.

Expérimentalement, il a même été reconnu plus récemment que cette immunité est héréditaire⁽¹⁾ de la mère immunisée à l'enfant, et qu'elle persiste pendant approximativement six mois (Soper, Beeuwkes, Davis et Kerr) et peut-être plus longtemps, car le lait de la mère contient des anticorps qui entretiennent et renforcent l'immunité passive de l'enfant (Stefanopoulo, Laurent et Wassermann). Si, pendant cette période, l'enfant est piqué par des *Stegomyias* infectés, cette immunité congénitale passive peut se transformer en état réfractaire actif sans qu'aucune manifestation morbide ait été observée chez l'enfant. C'est ainsi qu'en pays endémique, les formes sont souvent légères ou inapparentes et que se créent des foyers où les individus immunisés se multiplient au point que l'incendie s'éteint naturellement. C'est également pour ces causes que la sensibilité de la race noire a été si souvent niée.

Dès qu'ils furent en possession du virus, les savants se mirent à l'œuvre pour rechercher une méthode de vaccination.

(1) Cette immunité congénitale passive a été étudiée chez le singe (Hoskins), et chez la souris (Stefanopoulo et Nagano).

IMMUNITÉ PASSIVE. — Quelques tentatives avaient été faites antérieurement. En 1902, Marchoux, Salimbéni et Simond n'avaient provoqué qu'une forme légère de la maladie par l'inoculation à l'homme du sang de jaunes défibriné et conservé pendant 5 jours à l'abri de l'air. Ils avaient constaté aussi que le sérum de convalescent protège efficacement pendant 3 semaines, qu'il atténue ensuite la gravité de l'atteinte et qu'il empêche l'éclosion s'il est injecté pendant la période d'incubation. Le pouvoir protecteur du sérum d'anciens jaunes se conserve pendant très longtemps; Sawyer a obtenu des résultats positifs avec le sang de malades ayant eu la fièvre jaune 30 ans et 78 ans auparavant.

D'autres expérimentateurs ont fait de cette immunité passive une étude plus approfondie. Stokes, Bauer et Hudson constatèrent que 1/10 de centimètre cube de sérum de convalescent suffisait à protéger les singes contre une dose mortelle de virus.

Theiler et Sellards eurent des résultats analogues avec du sérum de convalescent, puis du foie virulent injecté dans le péritoine, ou sous la peau.

Hudson, Bauer et Philip utilisèrent le sérum de sujets ayant eu la fièvre jaune 10 ans à 1 an auparavant au Brésil ou en Afrique, leurs singes résistèrent à une infection ultérieure, même si le virus et le sérum étaient injectés en même temps. Ces auteurs avaient trouvé qu'une petite quantité de sang virulent, prélevé chez le macaque vers la fin de la période fébrile de la fièvre jaune, transmettait cette affection à un singe neuf, tandis qu'avec une grande quantité de sang cet animal restait indemne. On peut en inférer que, dès cette période, le sang du premier renferme des anticorps capables de neutraliser le virus, pourvu que le sérum soit injecté en quantité suffisante. Ils ont observé aussi que l'immunité conférée par le sérum humain était moins longue que celle conférée par le sérum d'un animal de même espèce.

Le sérum d'anciens jaunes (hommes ou singes) n'étant pas d'un approvisionnement facile ni abondant, Pettit, Stéfa-

nopoulo et Frasey lui substituèrent le sérum anti-amaril de cheval et de cynocéphale. Ils reconnurent que le sérum immunité de ces animaux :

- 1° neutralisait le virus *in vitro*;
- 2° protégeait un singe neuf contre une inoculation virulente ultérieure;
- 3° empêchait l'éclosion de la maladie s'il était injecté de un à trois jours après le virus.

Mais la durée de l'immunité passive procurée par les sérums-immuns est trop courte pour servir à une prévention largement étendue⁽¹⁾. Seule la production d'une immunité active pouvait donner des résultats solides.

Ces recherches ont toutefois permis de faire la constatation très importante que le mélange *in vitro* de sérum immunité et de virus neutralisait ce dernier, qui pouvait alors être inoculé sans dommage. De là est venue l'idée d'appliquer cette méthode au diagnostic rétrospectif de la fièvre jaune chez les individus ayant eu une atteinte ancienne ou inapparente, c'est ce qu'on appelle le *test protecteur*, qui est maintenant utilisé pour déterminer les contrées d'endémicité amarile, en vue d'y étendre les mesures de prophylaxie.

Immunité active.

ESSAIS D'ATTÉNUATION DU VIRUS. — L'obtention d'une immunité active a été recherchée d'abord par l'atténuation du virus, par les moyens habituellement utilisés dans les laboratoires.

Dès 1928, Hindle utilisa le formol et la glycérine phéniquée. Le vaccin formolé ne lui donna qu'une faible proportion de succès. Avec l'autre, il protégea 19 singes sur 32.

(1) Elle pourrait cependant être employée avantageusement en cas d'urgence dans un foyer épidémique où il y aurait intérêt à immuniser provisoirement mais rapidement un grand nombre de personnes en attendant l'immunité active conférée par un vaccin vivant.

Le virus phéniqué, entre les mains de OKell, immunisa 19 singes sur 34. L'auteur note l'irrégularité de ce vaccin, dont la virulence disparaît rapidement. Le vaccin frais lui a paru plus actif que celui qui était préparé depuis plus longtemps.

Aragão inocula aussi ce vaccin à des singes et mêmes à quelques hommes de Rio de Janeiro, mais ne poursuivit pas ces essais.

Le vaccin chloroformé, de Monteiro fut expérimenté en grand par Chagas, qui, au Brésil, l'inocula à 23.000 personnes. Les résultats furent « encourageants » quoique inconstants et en rapport avec la survie ou la mort totale du virus.

C'est par le vieillissement et la conservation à la température du laboratoire que Pettit et Stefanopoulo recherchèrent l'atténuation du virus. Ils réussirent à vacciner quelques singes, mais n'obtinrent pas toujours l'infection de leurs animaux d'expérience. Ils ne conférèrent l'immunité qu'en associant le virus au sérum anti-amaril du cheval. Ils conclurent qu'il serait imprudent d'expérimenter sur l'homme.

C'est qu'en effet, toutes ces tentatives se heurtent à des inconnues, qui sont l'action atténuante sur le virus et le degré restant de son activité, qu'il était impossible de mesurer. On peut affirmer aujourd'hui que ce virus était ou mort ou resté trop virulent.

La conclusion pratique à retenir, c'est que le virus mort n'a aucun pouvoir protecteur. Seul le virus vivant est apte à conférer l'immunité. Ce virus est trop actif pour être employé tel quel pour la vaccination humaine. Et il ne se laisse pas atténuer par les moyens habituels du laboratoire.

EXPÉRIENCE DE MAX THEILER. PROPRIÉTÉS DU VIRUS MURIN.
— Aucun progrès n'avait donc été réalisé lorsque, en 1930, Max Theiler fit connaître qu'il avait provoqué chez la souris blanche, par injection intracérébrale de sérum virulent de singe, une méningo-encéphalite mortelle. Cette affection se transmettait par passage de souris blanche à souris blanche

par injection sous-dure-mérienné d'une suspension de matière cérébrale.

Theiler observa, en outre, que ce virus reporté dans le péritoine des macaques, et qui les tuait s'il n'avait subi qu'un petit nombre de passages sur souris, ne déterminait plus de réaction après le quarante-huitième passage. Les animaux avaient cependant été infectés, car ils se révélèrent immunisés et résistèrent ultérieurement à une forte inoculation de foie virulent.

Les expériences sur les animaux furent alors reprises et montrèrent que certains d'entre eux, qui n'avaient pas réagi au virus de macaque injecté par voie extra-neurale, réagissaient au virus de souris injecté sous la dure-mère. Les symptômes ne rappelaient pas le tableau clinique de la fièvre jaune, mais celui de l'encéphalo-myélite; le virus n'était pas retrouvé dans le sang ni dans les organes; il cultivait, par voie centrifuge, dans les centres et les gros troncs nerveux. Le macaque lui-même, infecté par le virus murin sous la dure-mère, présentait des phénomènes d'encéphalo-myélite avec présence de virus dans les seuls tissus nerveux.

Les animaux, autres que les macaques, sensibles à cette voie d'inoculation, sont, outre la souris blanche, les souris grises, le cobaye, l'agouti, l'écureuil, le campagnol.

Les autres animaux énumérés précédemment résistent, quel que soit le virus inoculé et quelle que soit la voie d'inoculation. Aucun de ces animaux n'accuse de phénomènes morbides, et cependant le virus passe dans leur sang où l'on constate sa présence pendant quelques jours, sans qu'on puisse les considérer comme réservoirs de virus.

DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE VIRUS AMARIL. — Par son expérience, Theiler avait démontré que le virus amaril, selon la provenance et le lieu d'inoculation, possédait des affinités différentes pour les tissus des animaux d'expérimentation; il avait décelé une variété d'ultra-virus adapté au tissu ner-

veux et qui fut qualifié de « *neurotrope* ». C. Mathis a été ainsi amené à considérer trois variétés de virus :

1° Le « *neurotrope* », qui vient d'être défini et qui est celui de la souris;

2° Le « *viscérotrope* », qui possède des affinités prévalentes pour les organes, c'est celui du *Macacus rhésus*.

3° Le virus pantrope, celui de l'homme et du *Stegomyia*, qui est soit une association des deux premiers, soit un virus non encore différencié et qui possède des affinités pour tous les tissus.

Ces affinités différentes communiquent à ces virus des propriétés pathogènes différentes. Et, à la lumière de ces théories, on peut expliquer ainsi qu'il suit l'allure clinique et les phases de la maladie chez l'homme et chez les animaux.

Chez l'homme dans la forme classique, en même temps que se produit l'invasion du sang par le virus pantrope inoculé par le *Stegomyia* (invasion qui rend le malade infectant), le virus neurotrope se multiplie dans les centres nerveux et provoque les accidents qui caractérisent la première phase. Puis le virus viscérotrope prend le dessus et aboutit aux lésions organiques du rein, du foie et du cœur, qui donnent à la deuxième phase sa gravité particulière. Quand ce virus viscérotrope ne se multiplie pas, l'évolution de la fièvre jaune reste limitée à la première phase (1). Elle était soupçonnée par certains cliniciens anciens, mais non pas diagnostiquée avec certitude; on pouvait la confondre avec la dengue, et cette confusion est encore cliniquement possible, sauf identification par les nouveaux procédés de laboratoire.

Chez le macaque, le virus pantrope, introduit soit par le *Stegomyia*, soit par les organes ou le sérum de jaunes, subit la même évolution, mais le viscérotrope s'y multiplie consi-

(1) Si l'on admet que les affinités du virus pantrope ne sont pas à ce moment-là différenciées, on peut expliquer ces phénomènes en disant que le virus détermine plus vite, dans les tissus plus délicats du cerveau, des réactions que les tissus viscéraux n'accusent que plus tard, ou plus légèrement.

dérablement, alors que le neurotrophe reste à l'arrière-plan. Les symptômes nerveux sont peu accusés. Par l'effet des passages, le viscérotrophe acquiert une adaptation presque complète, l'autre est presque entièrement éliminé.

Chez la souris blanche, le matériel virulent viscérotrophe du singe injecté dans le cerveau du rongeur s'adapte au tissu nerveux de plus en plus solidement par les passages de souris à souris et prend les propriétés du virus neurotrophe.

Cette même transformation peut se produire en partant du virus pantrophe, et M. Mathis l'a réalisé par inoculation directe du sang d'un jauneux dans le cerveau de la souris, déterminant ainsi des symptômes d'encéphalite.

Nous nous gardons bien entendu d'attribuer à ces explications théoriques une valeur absolue.

Ces transformations du virus pantrophe en viscéro- ou en neurotrophe varient selon les conditions de l'expérience.

Penna, injectant d'abord du sérum immun dans le péritoine du singe, puis du virus viscérotrophe dans le cerveau, a provoqué une encéphalo-myélite identique à celle que détermine chez cet animal l'injection sous-dure-mérienne de virus neurotrophe murin.

Findlay et Stern, associant le virus neurotrophe intra-cérébral avec également le sérum anti-, ont eu, sur des macaques, des résultats différents dans les deux cas suivants :

Si le sérum est inoculé avant le virus, le singe accuse des symptômes d'encéphalite avec atteinte légère du foie.

Si le virus précède le sérum, le singe meurt de fièvre jaune ordinaire, sans encéphalite.

Ils concluent qu'il n'y a qu'un seul virus pantrophe contenant, *en puissance*, les deux formes neuro et viscérotropes, susceptibles d'évolution vers l'un ou l'autre type, selon les milieux humoraux et les tissus dans lesquels le virus est placé.

Vaccination par virus neurotrope de souris.

L'expérience fondamentale de Theiler ayant ainsi démontré que le virus neurotrope de souris immunisait le macaque, il était légitime d'utiliser ce virus pour la poursuite des tentatives de vaccination de l'homme. La vaccination par le virus viscérotrope a également été essayée. Aragao procédait ainsi avec le singe : 2 à 5 cm³ de sérum immun, puis, après 24 heures, 0,1 cm³ de sang virulent frais; 12 jours plus tard, une nouvelle injection de 0,1 cm³ de sang virulent. Ces inoculations se sont montrées trop pathogènes et ont été abandonnées.

La première application à l'homme du virus neurotrope a été faite par Sawyer en 1931 : 10 personnes furent vaccinées par inoculation sous la peau du bras avec 0,25 cm³ de suspension à 10 p. 100 de cerveau de souris dans l'eau physiologique. En raison de l'ignorance des réactions possibles, 35 à 45 cm³ d'immun-sérum humain avaient été injectés quelques heures auparavant sous la peau de l'abdomen.

De leur côté, en 1932, Sellards et Laigret ont pratiqué chez l'homme leurs premières vaccinations avec le virus seul, sans immun-sérum, en injectant 1 cm³ de suspension à 1/100 de matière cérébrale de souris.

Telles sont les deux méthodes qui ont été primitivement en usage, et dont nous allons développer la technique, les modifications et les résultats.

Nous étudierons ensuite une autre méthode plus récente qui utilise non plus le virus neurotrope de souris, mais le virus viscérotrope cultivé et atténué par passage sur tissus embryonnaires.

VACCIN VIRUS-SÉRUM. MÉTHODE DE SAWYER, KITCHEN ET LLOYD.

Par cette méthode dite de séro-vaccination, les 16 premiers sujets furent injectés avec un mélange d'immun-sérum humain et de tissu cérébral de souris. Dans 40 autres cas,

le sérum et le vaccin ont été injectés séparément. Les réactions se bornèrent, dans le tiers des cas, à une poussée de fièvre légère. L'immunité conférée est nette; elle apparaît après 6 à 15 jours. Au bout de 9 à 12 mois, elle s'abaisse irrégulièrement et devient nulle dans un délai de 2 à 3 ans.

Le procédé original a pour gros inconvénient d'exiger une grande quantité de sérum anti-amaril humain dont l'approvisionnement est difficile. Les auteurs avaient calculé que la proportion optima était de 0 g. 0008 de cerveau virulent et de 0,3 cm³ de sérum par kilogramme de poids du vacciné. Aragao réduisit la quantité totale de sérum à 3 cm³, et Findlay à 1 cm³ seulement, en utilisant la voie intradermique. Au sérum humain, Pettit et Stéfanopoulo substituèrent le sérum de cheval, dont le pouvoir protecteur est beaucoup plus fort. Sur 12 sujets vaccinés à l'Institut Pasteur de Paris, 2 firent une fièvre assez élevée, 4 eurent des réactions sériques.

Findlay pratiqua 340 vaccinations avec l'immun-sérum humain, 451 avec le sérum équin. Indépendamment des accidents sériques qualifiés normaux, le vaccin-sérum humain occasionna une réaction grave, et le vaccin-sérum équin deux. Elles disparurent sans laisser de traces.

Toutes ces vaccinations furent réservées aux membres des missions chargées d'études sur la fièvre jaune et aux missionnaires, commerçants ou fonctionnaires que leur service ou leurs affaires appelaient à se rendre dans les pays où la fièvre jaune règne endémiquement.

La séro-vaccination, même avec les modifications apportées par Aragao et Findlay, a le grave inconvénient d'exiger un gros approvisionnement, qu'il n'est pas facile de constituer, d'immun-sérum humain ou animal. Cet obstacle empêchait son emploi pour les vaccinations en grand dans la brousse, telles qu'on les pratique dans nos possessions africaines. D'autre part, la présence de sérum expose à des réactions sériques, qu'il y a intérêt à éviter.

A ces arguments de fait, Nicolle a ajouté des arguments

de principe en faisant remarquer que, toutes les fois que pour combattre une affection on possède la ressource d'un vaccin actif, l'on a renoncé à l'immunisation passive conférée transitoirement par le sérum-immun. Dans le mélange sérum-virus amaril, ou bien il y a excès de sérum, le virus est complètement neutralisé et l'on ne confère qu'une immunité passive, faible et provisoire, ou bien il y a excès de virus (dans une proportion inconnue), et l'on s'expose au danger. Les statistiques globales de Findlay accusent une proportion de 63 p. 100 de réactions, dont 3 p. 100 sévères, tandis que le vaccin sans sérum n'en donne que 40 p. 100.

Pour toutes ces raisons, le procédé Sawyer, Kitchen et Lloyd et ses dérivés ont cessé d'être en usage.

MÉTHODE DE SELLARDS-LAIGRET. — VACCIN-VIRUS.

L'idée directrice de ces auteurs a été que dans le séro-virus, le seul principe immunisant était la portion du virus qui, n'étant pas neutralisée par le sérum, restait libre et active. Sawyer, Kitchen et Lloyd avaient d'ailleurs noté que, dans le mélange de sérum-virus, le virus ne doit pas être complètement neutralisé, sinon il perd son pouvoir d'infecter et d'immuniser. Sellards et Laigret estimèrent donc qu'il convenait de rejeter le sérum, puisque d'autre part il exposait à des accidents sérieux. Cette méthode étant la seule adoptée par la France en ses possessions tropicales, nous allons y insister.

Par des expériences préalables, Sellards et Laigret avaient déterminé ce qu'ils ont appelé l'unité-souris, c'est-à-dire la plus petite dose infinitésimale qui commence à faire succomber la souris.

Pour ses premières expériences sur l'homme à l'Institut Pasteur de Tunis, Laigret avait pris des sujets atteints de lésions nerveuses syphilitiques. Dans une première série, 5 personnes vaccinées avec 10 cerveaux différents de souris n'avaient présenté aucun trouble. Trois autres malades vaccinés avec une dose moins forte d'un même onzième cerveau

réagirent vivement, après une incubation de 13 à 15 jours, et deux d'entre eux présentèrent le tableau clinique d'une fièvre jaune de moyenne gravité. Des recherches ultérieures montrèrent que ces vaccinés, au lieu de recevoir une unité-souris, en avaient reçu une quantité 1.600 fois plus forte. Ces faits démontrèrent que la richesse en virus d'un cerveau à l'autre est trop variable pour que des dilutions au même taux soient comparables; certaines peuvent être dangereuses. Pour opérer en sécurité, il apparaissait donc nécessaire d'atténuer le virus et de titrer sa virulence.

A cet effet, reprenant le procédé employé pour l'atténuation du virus rabique, Laigret laissa les cerveaux à la température du laboratoire : les uns pendant 1 jour, les autres pendant 2 ou 4 jours. L'atténuation est très rapide le premier jour; la virulence, qui se manifestait dans une dilution à 1/100.000, n'existe plus que dans une dilution à 1/4.000, et le troisième jour dans une dilution à 1/100.

Les cerveaux ainsi atténués étaient broyés dans la glycérine et mis au frigorifique à -15° C.

Pour le titrage de la virulence, on faisait de chacun de ces trois échantillons, dans l'eau physiologique ou le sérum normal de lapin, des dilutions à 1/100, à 1/4.000, à 1/10.000 et de chacune de ces dilutions, deux gouttes étaient inoculées dans le cerveau de deux souris. Pour que le virus eût l'activité nécessaire et suffisante, les résultats devaient être les suivants :

VACCIN N° 1 (Cerveau du 4 ^e jour)			VACCIN N° 2 (Cerveau du 2 ^e jour)			VACCIN N° 3 (Cerveau du 1 ^{er} jour)		
Dilution à 1/100	Dilution à 1/1.000	Dilution à 1/10.000	Dilution à 1/100	Dilution à 1/1.000	Dilution à 1/10.000	Dilution à 1/100	Dilution à 1/1.000	Dilution à 1/10.000
Ne tue pas les souris.			Tue.	Ne tue pas.		Tue.	Tue	Ne tue pas.

Les souris étaient observées 15 jours, pendant lesquels les broyages glycinés étaient conservés au frigorifique à -15° C.

Tout virus était rejeté qui ne répondait pas aux conditions ci-dessus, soit qu'il fût trop actif et tuât toutes les souris, soit qu'il les laissât vivantes, étant trop peu virulent. La méthode ne mérite donc pas les critiques que lui ont faites d'autres auteurs (Findlay, Theiler et Whitmann) après avoir constaté que le cerveau du quatrième jour était souvent avirulent et que les singes vaccinés tantôt n'avaient pas d'immunité, tantôt étaient atteints d'une encéphalite mortelle.

Si le vaccin reconnu bon, et dont la stérilité avait été dûment éprouvée, n'était pas employé au laboratoire, on le desséchait après l'avoir broyé dans le phosphate de soude anhydre, et on le renfermait dans des ampoules scellées, vides d'air. Il se conserve ainsi pendant quelques semaines à la température ordinaire.

Cette méthode primitive de Sellards, Laigret, comportait 3 vaccinations, faites à 20 jours d'intervalle, successivement avec 1 cm³ de la suspension au 1/100 de cerveau de 4 jours, de 2 jours et de 1 jour; qui renferment respectivement 1/10 d'unité-souris, 1,6 et 16 unités-souris. Entre cette dernière dose et la dose dangereuse de 1.600 unités, la marge est, on le voit, très large. L'efficacité de ce vaccin a été contrôlée par Sellards et Laigret dans l'expérience suivante : un volontaire dont le sérum avait été reconnu dépourvu de pouvoir protecteur a été vacciné avec 15 unités-souris sans avoir éprouvé de réaction. Son sérum était devenu protecteur 22 jours après. Sept mois plus tard, il fut piqué par 4 *Stegomyias* infectés, dont 3 furent ensuite portés isolément chacun sur un singe neuf. Deux des singes moururent, le volontaire resta indemne. Jusqu'en juin 1934, 3.000 vaccinations ont été ainsi pratiquées en Afrique française, ayant amené, dans 40 p. 100 des cas, une réaction fébrile d'intensité moyenne. Deux incidents plus sérieux ont été relevés, un syndrome méningé et une forme de myélite, l'un et l'autre ayant guéri sans laisser de traces. Dans tous les cas où elle a été recherchée, l'immunité a été trouvée forte.

Le soin de la préparation du vaccin ayant alors été laissé

à l'Institut Pasteur de Dakar, près de 25.000 vaccinations nouvelles ont été effectuées de juin 1934 au 31 septembre 1935. Il y eut une assez forte proportion de réactions violentes, mais aucune dangereuse, notamment aucune mort n'a été observée.

VACCIN AU JAUNE D'ŒUF.

La nécessité de 3 inoculations était un gros inconvénient pour les vaccinations en grand, surtout dans les milieux indigènes, où les sujets ne se représentent pas facilement. Laigret a mis au point une modification de la méthode, qui ne comporte plus qu'une seule piqûre : c'est le vaccin au jaune d'œuf, application du procédé utilisé par Le Moignon pour l'obtention des lipovaccins. Le vaccin au jaune d'œuf est uniquement employé, depuis le 1^{er} janvier 1936, dans nos possessions africaines.

Sa préparation est la suivante :

Les cerveaux sont prélevés quand les souris sont nettement paralysées (quatrième ou cinquième jour) et mis en frigorifique à $+ 15^{\circ}$ C. pendant 48 heures, après contrôle de leur stérilité par culture sur milieux aérobies et anaérobies.

Ils sont repris par 2 (représentant 1 gramme de matière cérébrale), débarrassés de la glycérine avec du papier buvard et broyés avec 2 g. 50 de phosphate de soude stérile.

Le produit du broyage, recueilli dans un tube, est desséché dans le vide puis remis dans le frigorifique à $- 10^{\circ}$ C. Dans la mixture, le cerveau entre dans la proportion approximative de 1/10.

Après 48 heures, le mélange est transformé en un gâteau, qui est broyé, pulvérisé et tamisé.

Un prélèvement ayant été fait pour contrôler de nouveau sa stérilité, la poudre est conservée à $- 10^{\circ}$ C. jusqu'au moment des besoins.

Pour titrer la virulence, on prépare deux dilutions de la

poudre dans l'eau physiologique, l'une au 1/1.000, l'autre au 1/10.000, ce qui correspond à des dilutions de cerveau au 1/10.000 et au 1/100.000. La première doit tuer les souris, la seconde les laisser survivre. Si ces conditions ne sont pas obtenues, l'échantillon est rejeté. Ce déchet est d'ailleurs très rare.

Pour l'emploi en dehors du laboratoire, le vaccin est scellé, par dose de 0,05 cc. (soit 5 milligrammes de cerveau de souris), dans des ampoules vides d'air. Le contenu de l'ampoule, repris avec 1 cm³ d'eau physiologique, sert pour une inoculation; chaque échantillon permet donc de vacciner environ 200 sujets.

Les premiers essais, par C. Mathis, de ce nouveau vaccin ont porté à Dakar sur 430 individus, dont 50 noirs. Chez ceux-ci, aucune réaction vaccinale n'a été relevée. Les Européens ont fait, par contre, dans la proportion de 40 p. 100, des réactions que l'auteur classe en légères (17 p. 100), modérées (13 p. 100) et fortes ou prolongées (9 p. 100).

La réaction légère se caractérise par une petite céphalalgie avec sensation de malaise ou de lassitude, apparaissant vers les cinquième ou sixième jours.

Dans la réaction modérée, ces phénomènes sont un peu plus intenses et s'accompagnent d'une fièvre qui peut atteindre 39°5 C. Ils disparaissent en 2 ou 3 jours.

Les réactions fortes, qui ne succèdent pas toujours à des réactions du premier ou du deuxième degré, se traduisent, après un délai de 15 à 20 jours, par une fièvre plus élevée pouvant atteindre 40° C. et des symptômes nerveux rappelant de plus ou moins loin le tableau clinique d'une méningo-encéphalite bénigne. Ces accidents sont parfois un peu bruyants, mais disparaissent toujours assez vite et sans laisser de séquelles. Seule l'asthénie peut persister un peu plus longtemps.

Peltier, Durieux, Jönchères et Arquie ont vu que le degré de la réaction paraissait fonction de l'abondance du virus qui avait envahi la circulation. Mais l'immunité acquise est

indépendante de cet accident; elle est aussi forte où il n'y a eu ni réaction ni passage du virus dans le sang.

Le vaccin au jaune d'œuf continue à être employé dans nos possessions africaines où il a été inoculé à 35.000 sujets européens et indigènes sans qu'on ait observé aucun accident grave. Il confère une immunité qui, dans la majorité des cas, est encore très élevée après 1 an.

Laigret et Bonneau ont éprouvé le pouvoir protecteur de 4 sérums : 2, provenant des premiers vaccinés (avant la pratique du titrage du virus), étaient encore très fortement positifs après 3 ans $1/2$ et 4 ans; les deux autres, vaccinés avec virus titré, après 2 ans $1/2$ et un an $1/2$.

AUTRES MODES D'EMPLOI DU VIRUS MURIN.

D'autres méthodes d'atténuation du virus neurotrope de souris ont été expérimentées :

A. VACCIN BILIÉ. — L'action de la bile a été étudiée à l'Institut Pasteur de Dakar par Peltier, Durieux, Jonchères et Arquie. Leurs expériences ont montré qu'une solution de bile de bœuf à $1/40$ neutralisait en 10 minutes une dilution à $1/20$ de cerveau virulent, tandis qu'une solution de bile à $1/50$ exigeait 2 heures pour la même concentration virulente et une demi-heure pour une dilution de cerveau à $1/100$. Les vaccinations des singes n'ayant pas provoqué de réaction, 2 indigènes volontaires furent inoculés par un mélange de bile à $1/40$ et de cerveau à $1/50$. Après 6 semaines, les tests étaient fortement positifs.

Quelques Européens et indigènes furent ensuite vaccinés par ce procédé, dont l'étude est toujours en cours.

Ayant reconnu au cours de leurs expériences que le sang d'un malade atteint d'ictère total neutralisait le virus, les auteurs formulent l'hypothèse que cette action de la bile expliquerait la disparition du virus du sang de l'homme dès le troisième jour; chez le macaque, où l'ictère amaril

est plus tardif, le virus persiste dans le sang et dans les organes jusqu'à la mort de l'animal.

B. — SELLARDS et BENNET ont obtenu un virus non infectieux en diluant, dans une solution saline physiologique phéniquée à 1/100, 20 p. 100 en poids de fin broyat de cerveau. Le mélange est mis à l'étuve à + 37° C. pendant 6 jours, puis conservé à + 4° C. Pour vacciner, on prend parties égales de la suspension et de la solution physiologique.

Dans leurs expériences de laboratoire, les souris inoculées avec 2 cm³ de vaccin (par dose hebdomadaire de 1/2 cm³), résistent dans la proportion de 30 p. 100 environ à une inoculation virulente. Les lapins résistent à différentes méthodes d'infection et leur sérum devient protecteur.

C. — Dans une communication récente à l'Académie de médecine, Peltier, Durieux, Jonchères et Arquie, de l'Institut Pasteur de Dakar, ont relaté leurs expériences en vue d'inoculer le virus amaril par la voie cutanée, après scarification.

Ils ont d'abord vacciné avec succès 2 singes et 6 hommes volontaires (4 blancs et 2 noirs), dont un seul fit une réaction légère. Ayant ainsi démontré que le virus neurotrope peut, comme le viscérotrope, traverser la peau, ils eurent l'idée d'associer le vaccin amaril au vaccin jennérien.

Chez 4 singes, des scarifications abdominales furent badigeonnées avec un mélange, en glycérine phosphatée, de virus jennérien et de poudre de cerveau virulent de souris. Chez un cinquième singe témoin, les scarifications reçurent : d'un côté, le vaccin anti-variolique pur; de l'autre côté, le mélange des deux virus. Ce singe témoin présenta des pustules vaccinales semblables des deux côtés. Des 4 premiers, 3 eurent des pustules vaccinales, 3 (dont celui qui n'eut pas de réaction locale) firent une réaction fébrile du quatrième au huitième jour.

Le virus amaril fut retrouvé dans le sang de ces cinq animaux, qui acquirent tous un test de protection fortement positif.

Ce procédé mixte fut alors employé pour vacciner 744 sujets des deux sexes et de tout âge, avec les résultats suivants :

Par rapport à l'immunité anti-amarile : Sur 500 sujets, dont le test a été préalablement recherché, 386 avaient un test négatif; 295 de ces derniers, revus après un délai de 6 semaines, ont montré 266 tests positifs, soit une proportion de succès de 90 p. 100.

Par rapport à l'immunité anti-variolique : Sur 278 sujets antérieurement vaccinés, 16 pustules ont été relevées, et sur 447 primo-vaccinés, 362 pustules, soit un pourcentage de succès de 81 p. 100, du même ordre que dans les vaccinations habituelles.

Les deux immunités s'installent simultanément, et indépendamment l'une de l'autre.

Les auteurs n'ont vu ni réactions vives (du moins chez les indigènes), ni accidents méningés.

Virus de culture.

L'emploi chez l'homme de virus neurotrope du cerveau de souris ayant fait naître certaines craintes dont nous parlons plus loin, quelques auteurs lui ont substitué le virus viscérotrope cultivé sur tissus embryonnaires de souris ou de poulet, et sur testicules de souris ou de cobayes adultes.

Les cultures sont faites sur liquide de Tyrode, auquel on ajoute les tissus hachés des embryons ou des testicules. Après addition du virus, le mélange est enfermé dans des flacons d'Erlenmeyer et mis à l'étuve à 37° C. 3 ou 4 jours avant d'être reporté sur un milieu neuf de même composition.

Le virus provenait :

1° De la souche Asibi après 53 passages sur singes avec intermittences de dessiccation ou de passage sur *Stegomyia*;

2° De la souche française après 305 passages sur souris;

3° De la souche française après 105 passages sus souris.

Le matériel virulent a été soit du sérum, soit de la matière cérébrale.

En vue de fixer les caractères du virus, un grand nombre de passages sur ce milieu artificiel furent effectués en plusieurs années : 130 passages sur embryon ou testicule de souris; 54 sur testicules de cobayes; 86 sur embryon de poulet. Tous ces passages opérés sans revenir sur le singe ni la souris.

L'étude des propriétés de ce virus montra qu'avant le 15^e passage tous les singes inoculés mouraient; du 15^e au 23^e, 5 sur 10 moururent; du 23^e au 43^e, 1 sur 9 mourut; après le 43^e repiquage, tous les singes résistèrent. La virulence allait donc en s'atténuant. Cependant, les inoculations en cerveau de souris ont toujours conservé le même caractère pathogène.

Si l'on reporte le virus sur macaque par des passages en série, la virulence s'exalte, mais lentement. Après 92 passages sur souris, il fallut 30 passages sur singes pour récupérer l'activité primitive du virus. Les macaques qui ont succombé (6 sur 30) ont présenté les symptômes habituels de la fièvre jaune expérimentale sans aucun phénomène indiquant l'atteinte des centres nerveux. Le virus avait donc conservé son caractère viscérotrope sans aucune tendance à devenir neurotrope.

La recherche du virus dans le sang après l'inoculation se trouva négative.

VACCIN SÉRO-VIRUS. — Après quelques essais de vaccination du singe par un mélange de ce virus cultivé et d'immunsérum humain ou animal, selon le procédé de Lloyd, Theiler et Rici, essais qui ne donnèrent lieu à aucune réaction, ce séro-vaccin de culture fut utilisé sur 26 personnes qui ont acquis l'immunité sans incidents autres qu'une fièvre légère et sans que le passage du virus dans le sang ait pu être constaté; 1.200 personnes bénéficièrent ensuite de cette vaccination.

VACCIN-VIRUS. — A la suite de cette expérience, Findlay et Mac Callum estimèrent que le vaccin de culture répondait aux conditions suivantes, que l'on doit demander au vaccin

anti-amaril vivant : ne pas provoquer de réactions dangereuses chez l'homme; n'être pas réversible de viscérotrope en neurotrope; n'être pas transmissible par moustiques, et pour cela n'apparaître pas dans le sang; n'être pas contaminé par des germes infectieux.

Après avoir pratiqué 190 inoculations de séro-virus de culture, ils pensèrent qu'il y avait intérêt à injecter le virus sans sérum et firent des expériences préliminaires sur 732 personnes, chez lesquelles ils réduisirent progressivement la dose de sérum-immun. Les réactions observées ne changèrent pas de caractère. Ils vaccinèrent alors avec le virus seul 65 personnes sans aucun incident notable.

Jusqu'en 1938, à Londres, 4.300 personnes ont reçu le virus, dont 2.200 sans sérum (James).

Bauer, à New-York, Stéfanopoulo à Paris, opérèrent aussi avec le vaccin de culture sans inconvénient.

Ce dernier auteur provoqua cependant chez deux macaques des paralysies curables, soulignant ainsi que la réversibilité en virus neurotrope n'était pas absolument impossible. En outre, les expériences conduites en collaboration avec Roubaud ont démontré que le virus pouvait passer dans la circulation périphérique entre le deuxième et le septième jour.

De son côté, la Fondation Rockefeller a poursuivi l'étude du virus de culture en s'attachant à lui faire perdre ses affinités tant viscérotropes que neurotropes.

A cet effet, pendant quelques années, de nombreux passages furent effectués par Bauer, sur un milieu composé de solution de Tyrode additionnée de 10 p. 100 de sérum normal de singe auquel on ajoutait les tissus d'un embryon de poulet (1), dont la masse du système nerveux central avait été enlevée. Le virus perd ainsi la plus grande partie de sa

(1) La culture sur embryon de souris a été abandonnée, comme étant susceptible de contamination par un ultra-virus particulier à ce rongeur, et qui n'est pas exclusivement cantonné dans les tissus des centres nerveux.

virulence neurotrope et viscérotrope. Il ne provoque plus de maladie, mais confère néanmoins une immunité solide.

La souche ainsi obtenue, dénommée souche 17 D, a été l'objet d'expériences préliminaires à New-York sur le personnel des laboratoires. Elle a été ensuite transférée au Brésil, où elle est exclusivement employée, depuis février 1937, pour les vaccinations anti-amariles.

Pour sa transformation en vaccin et son utilisation chez l'homme, la souche 17 D subit un passage sur embryon de poulet. Après avoir percé la coque de l'œuf, on ponctionne la membrane externe et l'on injecte 0,03 cm³ de matériel virulent directement dans l'embryon de 7 jours. L'œuf est maintenu pendant 3 ou 4 jours à l'étuve à 37° C. La concentration du virus est ainsi augmentée. L'embryon est alors sorti, finement broyé et mis en suspension dans du sérum humain normal, sans dilution. Il est centrifugé, passé sur un filtre qui retient les bactéries, puis réparti en ampoules qui sont scellées après dessiccation de leur contenu dans le vide à basse température.

Pour l'inoculation vaccinale, le produit est repris en eau physiologique. Chaque sujet reçoit une seule injection de 0,5 cm³ de la suspension dans laquelle il existe du sérum humain, mais la quantité contenue dans chaque dose vaccinale est extrêmement petite.

Sur plus de 200.000 vaccinations, on n'a observé, d'après Bauer, que 10 p. 100 de réactions légères et « quelques » réactions plus fortes se traduisant par une fièvre de quelques jours.

Après un mois, l'immunité a été trouvée forte dans 95 p. 100 des tests recherchés.

Une communication plus récente de Soper au Congrès d'Amsterdam (oct. 1938) indique que plus de 500.000 vaccinations ont été faites au Brésil avec ce virus. Elles n'ont provoqué que des réactions peu importantes, et Soper ne leur trouve pas de contre-indications. Environ 3.000 tests ont été recherchés, qui ont montré un pourcentage élevé du pouvoir protecteur.

Incidents et accidents de la vaccination anti-amarile.

L'introduction dans l'organisme humain du virus amaril vivant a motivé quelques craintes et soulevé des problèmes importants qui ont donné lieu à des recherches de laboratoire intéressantes et soulevé dans les milieux scientifiques des discussions parfois passionnées. Nous allons les énumérer.

DANGER POUR L'INDIVIDU.

RÉACTION VACCINALES. — En premier lieu, ce virus vivant (et la question se pose pour toutes les méthodes de vaccination dont nous venons de parler)⁽¹⁾ ne pouvait-il avoir, pour le sujet vacciné, des suites fâcheuses immédiates ou éloignées?

A cette objection, l'expérience des faits a répondu et tous les observateurs s'accordent pour dire que si la vaccination anti-amarile provoque une proportion non négligeable d'accidents plus ou moins bruyants, elle ne possède pas, en réalité, un pouvoir pathogène accentué.

Quelques accidents plus sérieux ont bien été rapportés. Laigret, sur les 10.000 vaccinations effectuées en A. O. F. jusqu'au début de 1933, a noté 2 méningites et 1 myélite.

Darré et Mollaret, avec le séro-virus de souris, ont provoqué une méningo-encéphalite d'allure inquiétante.

R. Martin, Bouessé et Bonnefoi, sur 100 inoculations de vaccin au jaune d'œuf, ont eu aussi une méningo-encéphalite chez un enfant de 6 ans. Tous ces accidents ont guéri sans laisser aucune séquelle. Aucune des méthodes n'a de mort à son passif.

Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que le *virus amaril* détermine dans l'organisme humain une *infection amarile* qui peut être inapparente, légère ou plus accentuée. Les

(1) Ne se pose-t-elle pas d'ailleurs pour tous les vaccins ?

réactions variables qui ont été observées et qui, dans une large mesure, dépendent de la résistance individuelle ⁽¹⁾, ne peuvent donc surprendre. Si, dans une série de vaccinés avec un même vaccin, aucune réaction ne se produisait, il faudrait plutôt douter de l'activité de cet échantillon et contrôler soigneusement l'immunité des sujets qui l'ont reçu.

Mais il est remarquable que ces réactions, dues au virus neurotrope, rappellent toujours les symptômes nerveux de la première phase du typhus amaril, celle que l'on a qualifiée de phase inflammatoire ou fièvre rouge et qui se termine, non pas en tuant le malade, mais en évoluant vers la phase viscérale beaucoup plus grave, ou vers la guérison.

RÉVERSIBILITÉ DU VIRUS NEUROTROPE EN VIRUS VISCÉROTROPE.
— Une nouvelle objection a été alors formulée, et l'on s'est demandé si le virus neurotrope, devenu inoffensif dans le vaccin, ne pouvait pas se transformer en virus viscérotrope, reprendre la virulence qui caractérise ce dernier et occasionner chez l'homme une infection redoutable.

Certes, cette réversibilité n'est pas impossible. Elle a été réalisée par Findlay et Clarke dans les expériences suivantes :

Le virus neurotrope de souris, inoculé dans le foie ou dans le tissu cellulaire du macaque, détermine des lésions hépatiques qui, d'abord peu étendues, s'aggravent par des passages en série sur d'autres singes et finissent par léser tous les viscères. Le virus neurotrope se trouve réadapté aux organes. Ce même virus, après quelques passages en série sur cerveau de souris, reprend ses propriétés neurotropes.

Le virus-souris n'a donc pas subi une « mutation » réelle. Il a simplement perdu, puis retrouvé, ses propriétés d'adaptation aux tissus viscéraux et nerveux. Mais ces transformations exigent des opérations de laboratoire longues et com-

(1) Cette influence de la résistance individuelle a été bien mise en lumière par les opérations effectuées à Dakar par C. Mathis.

pliquées qu'il n'est pas probable de voir se réaliser dans la nature. En fait, elles n'ont jusqu'à présent jamais été observées.

DANGER POUR LA COLLECTIVITÉ.

Autre objection :

Les dangers de la vaccination, qui sont ainsi très faibles pour l'individu, ne pourraient-ils pas exister pour la collectivité en créant des foyers amaraux susceptibles d'une extension d'allure épidémique ?

Dans la nature, ce danger ne pourrait être créé que par l'intervention des *Stegomyias* qui se seraient infectés sur des sujets vaccinés; or, nous avons vu que le passage dans le sang du virus vaccinal était la règle. Lloyd, Findlay et Mac Callum avaient cru que le virus de culture ne pénétrait pas dans la circulation, mais des expériences nouvelles de Roubaud, Stéfanopoulo et Findlay ont démontré le contraire. Quant au virus neurotrope, que l'on avait cru aussi absent de la circulation, il a été trouvé, dès le deuxième jour après la vaccination, par tous les expérimentateurs qui l'ont cherché.

Donc, quel que soit le virus inoculé, les moustiques peuvent le puiser dans le sang du vacciné. Ils ont même le pouvoir d'infecter le singe, ainsi que l'ont constaté Roubaud et Stéfanopoulo en faisant piquer un macaque par des *Stegomyias* qui s'étaient nourris sur un sujet vacciné par du virus-souris au vingt-et-unième passage. L'animal ne fit d'ailleurs qu'une infection amarile légère.

Mais après des passages plus nombreux (147^e et 172^e), les tentatives de ces mêmes expérimentateurs ont échoué. De leur côté, Davis, Lloyd et Frobisher, avec des cerveaux du 149^e au 182^e passage, n'ont réussi que 2 fois sur 15.

Roubaud et Stéfanopoulo concluent que les passages de plus en plus nombreux renforcent l'adaptation du virus neurotrope, qui perd ainsi ses aptitudes à reprendre d'emblée une virulence normale par passage chez les *Stegomyias*.

C. Mathis, Durieux et Advier sont arrivés à la même conclusion après des recherches effectuées non en laboratoire, mais dans les conditions naturelles de l'infection amarile de l'homme.

En 4 séries d'expériences, 3 sujets vaccinés et revaccinés par 6 injections quotidiennes de virus-souris, sont piqués tous les jours, du deuxième au seizième jour, par des lots importants de *Stegomyias* (90 à 200 insectes dans chaque série), qui, après les délais utiles d'incubation, sont portés sur deux sujets sains. Ces deux sujets ne firent aucune réaction apparente, et leur sérum n'acquies aucun pouvoir de protection.

Ayant fait piquer par 150 *Stegomyias* un macaque vacciné avec un cerveau de cobaye au 12^e passage, M. Mathis a également échoué dans sa tentative d'infecter un singe neuf.

Roubaud, Stéfanopoulo et Findlay ont montré plus tard que les moustiques nourris sur des macaques vaccinés par le virus viscérotrope de culture ne provoquaient pas d'infection chez des singes neufs.

Enfin, tout récemment, Peltier et ses collaborateurs de l'Institut Pasteur de Dakar ont repris l'étude de la question. Dans leurs expériences, le virus vaccinal murin a envahi la circulation sanguine des sujets vaccinés dans les deux tiers des cas, et dans ces cas les *Stegomyias* ont pu s'infecter. Mais ils ne sont devenus infectants pour le macaque ni par piqûres ni par injection sous-cutanée de leurs corps broyés. Seule l'injection intrapéritonéale du broyat a produit chez le singe une atteinte d'encéphalite amarile. Le virus a été retrouvé dans les centres nerveux de l'animal mais non dans les organes ni dans le sang; il avait donc conservé son caractère neurotrope.

La possibilité de contamination des moustiques sur les vaccinés, si improbable qu'elle soit, a déterminé l'Administration des Colonies à faire vacciner à Paris, avant leur départ, les fonctionnaires rejoignant leur poste en Afrique. On évite

ainsi toute critique, le *Stegomyia* n'existant pas en France. La mesure est heureuse en soi puisqu'ainsi les fonctionnaires sont, dès leur débarquement, à l'abri de la contamination.

DANGER D'INOCULATION D'UN ULTRA-VIRUS MURIN PATHOGÈNE.

On a adressé enfin, à la vaccination par virus neurotrope de souris, le reproche spécial d'exposer l'homme à l'inoculation d'un virus filtrant propre à la souris et doué d'un pouvoir pathogène pour l'organisme humain. De tels virus, dont l'étude est en cours dans différents laboratoires, se rencontrent, en effet, parfois dans le cerveau de la souris.

Dans les cas auxquels nous avons fait allusion plus haut de méningo-encéphalite rapportés par Darré et Mollaret et par R. Martin, l'hypothèse a été formulée sans avoir pu être démontrée, et d'autres auteurs pensent que l'accident doit rester au passif du virus amaril. Car le pouvoir pathogène pour l'homme de ces ultra-virus murins est hypothétique, et les dizaines de milliers de vaccinations effectuées dans nos possessions africaines, sans accidents qui puissent leur être attribués, indiquent bien que ce danger est négligeable.

Pour la préparation du vaccin, on a toutefois cherché à remplacer la souris blanche par des animaux dont le cerveau n'exposerait pas au risque d'introduction d'un ultra-virus autre que le virus-amaril. Stéfanopoulo, puis d'autres expérimentateurs, ont réussi à infecter le cobaye par voie cérébrale avec le virus neurotrope, et M. Mathis a montré qu'il était également sensible au virus viscérotrope provenant directement du singe. Le virus-cobaye immunise contre l'infection amarile, mais son activité va en diminuant d'une façon assez rapide et irrégulière et son cerveau ne semble pas pouvoir être utilisé pour la préparation d'un vaccin.

Efficacité des vaccinations.

La conclusion à tirer de tous ces faits et discussions est que la vaccination amarile a fait les preuves de son efficacité pour la prévention de la fièvre jaune, et que sa généra-

lisation s'impose si l'on veut éteindre les foyers endémiques d'où partent ses incursions épidémiques si sévères. Sans doute, ces vaccins, comme tous les vaccins, exposent aux accidents que nous avons relatés ou dont la possibilité a été envisagée. Mais, comparés à la gravité des manifestations amariles, ces accidents sont peu importants et ne sauraient être pris en considération.

Nous estimons qu'il est maintenant permis d'aller bien au-delà du vœu que, saisie par le ministère des Colonies, la Société de pathologie exotique a émis dans sa séance de mai 1936, et que nous reproduisons ci-dessous (1).

Des réserves ont été également formulées par la Commission de la fièvre jaune de l'Office international d'hygiène publique dans la session de mai 1936. Elles paraissent principalement motivées par la crainte d'un ultra-virus spontané de la souris et concernent le virus neurotrope murin, surtout s'il est employé sans immun-sérum. Cependant, nous l'avons vu, des symptômes myélo-encéphalitiques sérieux ont été observés même avec le séro-virus.

La Commission est, d'ailleurs, partiellement revenue sur ses conclusions et les a atténuées en ce qui concerne la prophylaxie de la fièvre jaune de jungle et l'emploi du virus de culture. Elle recommande aussi, ce qui est appliqué dans la méthode Sellards-Laigret, de soumettre chaque lot de vaccin au test de vitalité et au titrage de virulence.

Il ne saurait, bien entendu, être question d'imposer la vaccination anti-amarile à la population de nos colonies. Une loi y serait nécessaire, et elle ne semble pas utile si l'on

(1) « La Société de pathologie exotique émet le vœu : que la vaccination anti-amarile soit poursuivie comme par le passé sur des sujets volontaires; que cette vaccination, qui utilise un virus vivant neurotrope, soit employée avec prudence.

» La vaccination est à conseiller particulièrement à tous ceux que leurs conditions d'existence mettent en contact fréquent avec les indigènes dans les régions d'endémicité amarile reconnue.

» Elle devra être appliquée très largement là où l'apparition de cas de fièvre jaune ferait craindre l'éclosion d'une épidémie. »

remarque qu'il suffit d'une menace de la maladie pour faire décider les hésitants.

A Dakar, C. Mathis, en 5 mois, avait vacciné 29 volontaires seulement lorsque, quelques cas de fièvre jaune ayant été signalés à quelque distance de la ville, 344 européens vinrent en 6 semaines réclamer le bénéfice du vaccin de Laigret.

En Gambie anglaise, tous les Européens se firent également vacciner en 1935, et revacciner en 1936, en raison d'un état épidémique survenu dans la colonie.

CHAPITRE IV

TEST DE PROTECTION

Nous avons déjà noté que le mélange *in vitro* du virus avec un immun-sérum neutralisait le virus et pouvait être injecté à un animal sensible sans lui conférer ni infection ni immunité. Cette réaction, dite *test de protection*, a été utilisée d'abord dans les laboratoires pour contrôler les résultats des expériences entreprises. C'est à elle que l'on doit le caractère de certitude de ces résultats.

Plus précieuse encore est-elle pour déceler l'immunité de l'homme, en déduire l'efficacité des vaccinations et, en mesurant dans une région donnée le pourcentage des individus immunisés, affirmer ou nier l'existence dans cette région d'un foyer amaril plus ou moins étendu ou ancien.

Le test est dit positif lorsque l'animal reste vivant parce que le sérum à expertiser, provenant d'un sujet immunisé, a neutralisé le virus. Il est dit négatif dans le cas contraire.

Les premières investigations révélèrent deux faits qui firent douter de la spécificité de l'épreuve et de sa valeur pour le contrôle de l'immunité.

1° Le test de protection a été trouvé positif chez un nombre d'individus beaucoup plus grand que celui des personnes chez lesquelles la fièvre jaune avait été diagnostiquée par ses signes cliniques classiques.

2° Le test était également positif dans de nombreuses régions où jamais la fièvre jaune n'avait été reconnue ni chez les indigènes ni chez les Européens vivant à leur contact. Or il était admis que les Européens étaient réactifs de choix pour le typhus amaril. Puisqu'ils n'avaient pas réagi, la maladie n'y avait pas existé et le test était trompeur.

SPÉCIFICITÉ DU TEST PROTECTEUR.

La spécificité de l'épreuve ainsi mise en doute, il convenait en premier lieu de rechercher si la fièvre jaune était la seule affection conférant au sérum le pouvoir de neutraliser le virus. A cet effet, les réactions ont été essayées avec les nombreuses maladies suivantes dont quelques-unes peuvent être confondues avec la fièvre jaune : dengue; poliomyélite; sclérose en plaques; méningite lymphocytaire; encéphalite léthargique; méliococcie; typhus exanthématique; typhus murin; typhus récurrent africain, américain et européen; tularémie; spirochétose ictéro-hémorragique; fièvre bilieuse hémoglobínurique; paludisme; filariose; bilharziose; pian; trypanosomiase; fièvre rouge congolaise; infections ictériques; hépatite enzootique de la vallée du Rift, etc. Toutes ces réactions furent négatives.

Des enquêtes furent, en outre, menées dans différents pays où le typhus amaril était certainement inexistant, comme l'Angleterre, le Nord des Etats-Unis, le Canada, la Chine, l'Inde, l'Afrique du Nord et du Sud, etc. 25.000 sérums ont été ainsi éprouvés dans différents laboratoires et n'ont donné que des résultats négatifs, sauf une proportion, inférieure à 1/100, de résultats positifs que l'on peut imputer à des erreurs de technique. L'épreuve est donc bien spécifique, et il est légitime d'en déduire que le sérum examiné, selon le résultat positif ou négatif, provient de sujets immunisés ou non.

Primitivement la recherche du test de protection s'effectuait au moyen de singes qui recevaient dans la cavité péritonéale d'abord 5 cm³ du sérum à examiner, et quelques heures plus tard du sang virulent de singe contenant jusqu'à 1 million de doses mortelles de virus (environ 1 mm³). Avec le virus neurotrope de Theiler, qui est également neutralisé par le sérum-immun, l'épreuve est maintenant essayée sur la souris; elle est ainsi devenue beaucoup plus facile et moins coûteuse.

Theiler opère de la façon suivante :

Un cerveau pesant 0 g. 50 est mis dans un mélange de 4 cm³ d'eau physiologique et de 0,50 cm³ de sérum normal de lapin. On broie avec soin, puis on ajoute 45 cm³ du même mélange. On a ainsi une suspension à 1/100 de cerveau qu'on centrifuge. On recueille le liquide surnageant, dont 1 cm³ est mélangé avec 1 cm³ de sérum à expertiser. Après 15 minutes de contact, 2 ou 3 gouttes sont injectées dans le cerveau de 6 souris. Selon le nombre des souris qui restent vivantes, le pouvoir protecteur du sérum est dit fort, moyen, faible ou nul. Des souris témoins sont injectées avec un mélange au même taux dans lequel le sérum à éprouver est remplacé par du sérum normal; elles doivent toutes succomber.

Dans la méthode modifiée utilisée à l'Institut Pasteur de Dakar, on prépare des suspensions dans l'eau physiologique de cerveau de souris à 1/50, 1/500, 1/5.000. A 1 cm³ de ces suspensions on ajoute 1 cm³ de sérum à examiner, pour avoir des dilutions à 1/100, à 1/1.000, 1/10.000. De chacune de ces dilutions, 2 ou 3 gouttes sont injectées dans le cerveau de 2 souris. Si les souris résistent à la dilution au 1/100, le sérum est fortement protecteur, et selon qu'elles résistent aux dilutions au 1/1.000 ou seulement au 1/10.000, ou qu'elles meurent toutes, le pouvoir protecteur est moyen, faible ou nul. Pour une série de sérums à expertiser, on prépare, comme dans le premier procédé, des souris témoins qui doivent succomber avec toutes les dilutions.

Sawyer utilise une autre méthode, qui consiste à injecter la suspension cerveau-sérum dans le péritoine de la souris, et en même temps, dans son cerveau, 2 gouttes de suspension à 2 p. 100 d'amidon dans le sérum artificiel. Les souris témoins sont injectées avec le virus seul.

Pour la pratique de ces injections intracrâniennes, l'aiguille est enfoncée un peu en arrière de la ligne des yeux de la souris et en dehors de la ligne médiane, pour éviter la lésion du sinus longitudinal, qui serait immédiatement

mortelle. Pour faciliter l'opération, C. Mathis a fait construire une aiguille spéciale munie, à 3 millimètres de sa pointe, d'un ergot qui limite la pénétration.

A ces épreuves sur souris, qui, lorsqu'il y a un grand nombre de sérums à expertiser, exigent des armées de souris, Advier a cherché à substituer l'intradermo-réaction obtenue par l'injection de 4/10 de centimètre cube de suspension au 1/100 de cerveau virulent de souris. Il n'est pas encore possible de se prononcer sur la valeur diagnostique de ces essais.

FIÈVRE JAUNE LÉGÈRE OU INAPPARENTE.

ZONES D'ENDÉMICITÉ.

Le test de protection de la souris a permis de faire plusieurs constatations importantes. Il mesure d'abord le délai nécessaire à l'acquisition de l'immunité, qui varie chez l'homme de 15 à 45 jours.

Il prouve que, dans toutes les manifestations amariles, il y a une très forte proportion de cas légers ou inapparents qui n'ont pas été étiquetés fièvre jaune. Par exemple, à Cambucy, petite agglomération du Brésil de 800 habitants, après une vague de fièvre jaune ayant produit 19 cas cliniques reconnus, 60 p. 100 de la population possédait un test positif. Ces atteintes légères paraissent donc être la règle, et non pas l'exception.

Il faut tenir compte de ce fait pour apprécier la gravité de la maladie, à laquelle on avait jusqu'ici attribué une mortalité effroyable. Si l'on reporte le chiffre des décès à tous les cas et non pas seulement au cas cliniquement diagnostiqués, on constate que la fièvre jaune est loin d'entraîner une léthalité aussi élevée.

Ces conclusions sont également valables pour l'amarilisme africain.

En A. O. F., même dans la population blanche supposée prédestinée aux formes mortelles, la proportion des cas légers est certainement grande. A Dakar, en 1926, M. Mathis a isolé une souche virulente en partant d'une malade euro-

péenne dont le sang contenait des hématozoaires et chez laquelle aucun symptôme ne faisait songer à la fièvre jaune. A la suite de ce fait, l'autorité médicale donna des instructions pour que, de l'intérieur de la colonie, fussent envoyés, quand c'était possible, des échantillons de sang de nombreux fébricitants. Ces envois permirent à Durieux, en moins d'un an, d'isoler 13 souches amariles humaines, provenant de malades chez lesquels la fièvre jaune eut été, autrement, méconnue.

A cette occasion, Durieux a expertisé 159 sérums d'Européens et de Syriens. Sur 131 sujets, dont le test était recherché préalablement à la vaccination, 6 donnèrent une réaction positive; 17 sujets, ayant dans leurs commémoratifs des épisodes fébriles plus ou moins banaux, eurent 11 tests positifs; et 11, ayant été en contact avec des jaunes, 2 positifs. Au total, 19 tests positifs (12 p. 100) chez des individus qui furent très étonnés d'avoir eu une atteinte de fièvre jaune.

Plus récemment, Durieux a isolé 19 souches nouvelles. Et, à la suite d'un cas de fièvre jaune observé dans un village, il a expertisé 18 sérums prélevés sur des indigènes de ce village ayant présenté récemment quelques malaises; 17 de ces sérums donnèrent un test positif.

A Rufisque, une mortalité anormale a été relevée de septembre à novembre 1937. D'une moyenne mensuelle de 40, le chiffre des décès est passé à 75. Pendant cette période, 7 cas cliniques mortels de fièvre jaune, dont 4 chez des enfants, ont été incontestablement identifiés. Une enquête ultérieure a fait connaître qu'un très grand nombre d'enfants fréquentant les écoles ont été malades et que 9 ont succombé sans qu'aucun diagnostic précis ait été porté. L'affection, d'une durée de 4 ou 5 jours, a été caractérisée par fièvre, céphalée, injection des conjonctives, vomissements, et, assez souvent, jaunisse. Le test de protection, recherché sur 51 de ces enfants, a été fortement positif dans 14 cas, soit 27 p. 100 (Peltier). On est en droit d'en conclure que ces manifestations morbides, bénignes dans la plupart des cas, ont été de nature amarile.

La diffusion de la maladie dans différentes régions de l'A. O. F., et le grand nombre de formes légères ou inapparentes, sont ainsi établis.

Ces constatations sont confirmées par les recherches de Laigret, Durand et Bonneau qui, à Tunis, ont éprouvé le sang de 100 tirailleurs originaires de l'A. O. F. et accomplissant leur service militaire en Tunisie. Le nombre des individus ayant donné un test positif a été de 35 p. 100. Le taux le plus élevé a été présenté par les originaires du Sénégal (60 p. 100) et du Soudan (53 p. 100), le plus faible par les originaires de la Côte d'Ivoire (11 p. 100).

En A. E. F., réputée indemne de fièvre jaune, Stéfanopoulo a trouvé des taux de tests positifs variables : chez les enfants, de 60 à 15 p. 100; chez les adultes, de 35 à 7,5 p. 100. Les régions les plus atteintes sont les régions maritimes et les régions méridionales. La partie nord du Tchad a donné des taux de 6 à 25 p. 100 qui, dans le sud, ont atteint de 44 à 60 p. 100. Une autre statistique de Boyé a donné la proportion suivante de tests positifs : Oubanghi-Chari, 31,1 p. 100; Moyen Congo, 8,1 p. 100; Gabon, 8,1 p. 100; Tchad, 20 p. 100; Cameroun, 5,6 p. 100.

L'identification, au moyen du test de protection de la souris, des contrées à endémicité amarile a montré que si la fièvre jaune est bien installée, comme on le savait déjà, dans les zones subtropicales de l'Afrique et de l'Amérique, elle déborde cependant les régions où traditionnellement on la croyait cantonnée, parce que ses manifestations classiques n'étaient observées que là.

Les recherches nouvelles ont fixé, pour l'Afrique, ses limites entre le 16° de latitude N. et le 6° de latitude S. Cette zone est bornée : au nord, par le Sahara; à l'ouest, par l'Océan Atlantique; au sud, la ligne de démarcation traverse l'Angola et le sud du Congo belge pour atteindre le Nil blanc, dont le cours forme la limite orientale. Les foyers amarils endémiques sont donc beaucoup plus répandus qu'on le croyait autrefois. Le fait était soupçonné par les observateurs,

qui ne s'expliquaient la genèse et la reviviscence des explosions visibles et la persistance de la « chaîne amarile » ⁽¹⁾ que par la participation des populations autochtones, dont la sensibilité au virus était niée par beaucoup d'auteurs, parce qu'invisible dans ces foyers endémiques. Mais, quand la maladie prend une allure épidémique, le virus s'exalte et les autochtones font des formes graves au même titre que les Européens. Cette sensibilité a été, il y a longtemps, affirmée par Bérenger-Féraud au Sénégal, et confirmée par de nombreux auteurs, notamment par Clarac, Simond, Marchoux, etc. En 1928, Van Campenhout a relevé à Matadi 45 cas : 25 sur Européens, ayant occasionné 14 décès, et 20 sur indigènes avec 15 décès.

Le test de protection permet encore de fixer rétrospectivement l'existence et la date des poussées amariles méconnues. Si, en effet, dans une région donnée, les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans ou de 15 ans ont un test négatif, alors que celui des adultes est positif, on en conclut que la fièvre jaune a existé dans la région et qu'elle n'y a pas fait d'incursion depuis 10 ans ou depuis 15 ans. C'est ainsi qu'en 1932, la Fondation Rockefeller a pu établir que la colonie française du Niger était indemne depuis une douzaine d'années.

Et au Mexique, la dernière poussée épidémique remonte à 1925.

Par cette méthode, Peltier, Durieux et L. Martin, à l'Institut Pasteur de Dakar, ont identifié fièvre jaune, en 1937, une affection épidémique qui avait sévi, en 1932, dans trois cercles de la Guinée française. Selon des enquêtes rétrospectives, 8.600 individus avaient été frappés et 1.500 décès enregistrés. A défaut de recherches sérologiques, les symptômes de l'affection l'avaient fait étiqueter « grippe sans accidents pulmonaires ». Sur 45 sérums expertisés, 22, soit

(1) On a appelé « chaîne amarile » (Gouzien et Rigollet), la succession des deux anneaux alternés : homme et moustique autrefois réputés indispensables pour assurer la continuité de la maladie. Qu'un des deux anneaux manque, la chaîne est brisée, elle ne peut se rétablir que par un nouvel apport virulent, homme malade ou moustique infecté.

48,8 p. 100, et précisément ceux des malades de 1932, ont donné un test positif. Par contre, 4 sérums prélevés sur des enfants nés après 1932 n'avaient pas de pouvoir protecteur (1).

Kerr et Camargo ont également identifié fièvre jaune, en 1932, une manifestation épidémique qui avait sévi en 1930 dans une province de la Colombie.

Pour le diagnostic rétrospectif des cas méconnus ou inapparents de typhus amaril, on peut encore avoir recours à l'examen microscopique du foie dont les lésions, et notamment les inclusions nucléaires acidophiles, sont estimées pathognomoniques. Pour faciliter cette recherche, on a construit un petit instrument, le viscérotome, qui, enfoncé dans le foie, en ramène un fragment de tissu sans laisser de traces apparentes sur la peau du cadavre.

Au Brésil, la viscérotomie est pratiquée en grand et a fait l'objet d'une réglementation officielle. Son exécution est confiée à des volontaires qui perçoivent une indemnité pour toute opération, ce qui peut les inciter à la fraude s'ils ne sont pas surveillés (Rickard). La viscérotomie aurait rendu beaucoup de services en permettant l'application de mesures prophylactiques précoces dans de nombreux cas de fièvre jaune, qui seraient autrement restés inaperçus.

Quelques viscérotomes ont été distribués en Afrique française en vue de prélèvements dans les régions éloignées des centres. La viscérotomie est également en usage au Soudan égyptien dans les hôpitaux, et si possible ailleurs.

Valeur de la vaccination anti-amarile pour la prophylaxie de la fièvre jaune.

Les recherches par test de protection ont démontré que les possessions françaises et étrangères de la Côte occiden-

(1) Les recherches de cette nature ne peuvent être que limitées à une faible proportion d'individus, en raison du grand nombre de souris qu'elles exigent quand on veut opérer en grand. Dans l'expérience relatée, on a consommé plus de 300 souris. Les 25.000 épreuves mentionnées par Sawyer en ont demandé plus de 130.000.

tales d'Afrique, et notamment notre A. O. F., constituent un immense foyer endémique d'amarilisme d'où partent ou sont susceptibles de partir de meurtrières épidémies.

Pour stériliser complètement ce foyer comment procéder ?

Certes, la lutte antistegomyienne ne perd pas sa valeur ni son importance et apportera toujours à la prophylaxie amarile, notamment dans les centres urbains, un concours des plus précieux. Mais elle ne peut pas obtenir de résultats efficaces dans les milieux indigènes disséminés. Il fut un temps encore récent où, la lutte contre l'*Aedes* représentant la seule arme dont nous disposions, on a pu envisager qu'une action généralisée et soutenue méritait d'être engagée. On pensait que de nombreuses équipes sanitaires, opérant *simultanément* dans les contrées infectées, réussiraient non pas à faire disparaître le moustique, mais à le raréfier assez pour que la chaîne amarile se rompe. Certains auteurs, et notamment Duff, ont, en effet, montré que la fièvre jaune ne se propageait pas lorsque la densité larvaire du *Stegomyia* était inférieure à 10 p. 100 des habitations. N'est-ce pas ainsi que, dans les régions à endémicité intermittente, la saison fraîche éteint les foyers jusqu'au moment où un nouvel apport infectieux les fait se rallumer ? S'ils s'éteignaient tous en même temps, cet apport infectieux ne serait plus à craindre.

Aujourd'hui, ces espoirs ne sont plus permis. Outre qu'une campagne généralisée contre l'*Aedes* serait très difficile à organiser et très coûteuse, ce que l'on sait des formes amariles, dites de brousse; des réservoirs à virus constitués par une assez forte proportion de singes américains et africains; de l'existence d'autres insectes vecteurs encore plus difficiles à atteindre que le *Stegomyia fasciata* domestique (sans avoir l'importance du *Stegomyia*, ils ne sont pas moins des agents de transmission dangereux), toutes ces acquisitions récentes nous font comprendre que la lutte antistegomyienne à elle seule ne peut résoudre le problème. Sawyer fait, au surplus, remarquer que dans les possessions africaines franco-britanniques, les foyers épidémiques ne sont

pas permanents mais transitoires et mobiles, alimentant ainsi l'incendie successivement dans tous les points de la vaste zone endémique. La destruction des moustiques est donc insuffisante.

C'est par la vaccination anti-amarile qu'à notre avis l'on peut et l'on doit faire disparaître les foyers endémiques de fièvre jaune. D'abord parce qu'il est maintenant plus facile et moins coûteux de rendre réfractaire l'organisme humain que de poursuivre au petit bonheur la destruction de l'insecte ou plutôt des insectes vecteurs. Ensuite parce que la vaccination donne des résultats tangibles et certains, conférant une immunité assez solide et prolongée pour résister aux agressions infectantes. Bien entendu, si l'action est concertée et conduite simultanément dans tous les pays à endémicité amarile de l'Afrique et de l'Amérique, la lutte sera beaucoup plus efficace, les résultats plus solides et plus rapidement obtenus.

En Afrique et en Amérique, la bataille est engagée. En ce qui concerne nos possessions africaines, nous devons aussi non seulement continuer, mais développer résolument l'œuvre entreprise dans la population autochtone.

Le procédé de vaccination mixte, amaril et jennérien, mis au point par l'Institut Pasteur de Dakar, facilitera beaucoup les opérations et sera un moyen précieux d'atteindre le but poursuivi, si ses résultats en brousse confirment ceux obtenus près du laboratoire.

On vaccinera d'abord les enfants qui, avec la raréfaction des incursions épidémiques, représenteront l'élément sensible de plus en plus abondant et exposé. La création d'écoles dans tous les villages un peu importants aura, entre autres avantages, celui de favoriser l'extension des vaccinations. Le vaccin sera délivré aussi obligatoirement aux travailleurs de grands chantiers, aux habitants des villages situés sur les grandes voies de communications, au personnel domestique vivant en contact direct avec les Européens, et aux recrues dès leur mise en route sur leur camp d'instruction.

Dans ces derniers cas, pour ne pas alourdir et retarder les opérations, point ne sera besoin ni de mesurer le test de protection des individus, ni de rechercher minutieusement les contre-indications. On vaccinera tout le monde, étant acquis que chez les indigènes les réactions sont pratiquement faibles ou nulles et que chez les sujets déjà immunisés par une première atteinte ou par la vaccination, la revaccination renforce utilement l'immunité.

CHAPITRE V

POLICE SANITAIRE TERRESTRE ET AERIENNE

Nous avons noté dans leurs grandes lignes les mesures de prophylaxie mises en pratique lorsque fut découvert le rôle du *Stegomyia* pour la diffusion de la fièvre jaune.

La réglementation adoptée a été, soit spéciale au pays considéré et applicable seulement à l'intérieur de son territoire propre, soit générale et applicable dans tous les pays.

Cette dernière a fait l'objet d'une convention sanitaire internationale, que la progression de nos connaissances en épidémiologie des affections contagieuses ou transmissibles a fait modifier à plusieurs reprises. Celle qui est actuellement en vigueur porte la date du 21 juin 1926; elle a été promulguée en France par le décret du 27 décembre 1928. Elle traite surtout, dans les chapitres qui concernent la fièvre jaune, des moyens de défense contre l'importation de la maladie par la voie maritime. Elle ne fait pas état des acquisitions récentes, et nous ne l'analyserons pas.

Dans les différents pays menacés par l'amarilisme, la réglementation intérieure a été, au contraire, très sévèrement renforcée et mérite une analyse spéciale.

En outre, le développement de l'aviation, la rapidité des relations que réalise l'aéronef, le nombre considérable des aéroports terrestres et fluviaux (opposé au petit nombre des ports maritimes) et la multiplicité qui en résulte des points par lesquels peut s'introduire le virus amaril, tous ces faits ont posé des problèmes nouveaux, dont il nous paraît également intéressant de marquer les solutions.

Organisation défensive terrestre.

Dans nos possessions africaines, la réglementation administrative intérieure a paru longtemps suffire à prévenir les grandes manifestations épidémiques; elle laissait malheureusement de côté l'élément indigène prétendument insensible à la fièvre jaune et sur lequel le virus continuait à se cultiver. La flambée amarile visible tournait court si l'élément européen était rare dans le centre infecté. Mais l'incendie pouvait prendre son essor dans les centres de population blanche dense. Ainsi se formèrent les épidémies de Dakar de 1900 et de 1927, sans parler de celles plus discrètes qui frappèrent dans l'intervalle des chefs-lieux moins peuplés.

L'épidémie de 1927 fit adopter des mesures plus sévères, mais dont les noirs étaient encore exclus. Aussi, un peu partout dans notre A. O. F., des cas frappant Européens et indigènes continuèrent-ils à se produire. Le tableau ci-dessous les récapitule par année et par colonie.

	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938	TO- TAUX
Sénégal	3	14	18	4	2	8	33	2	84
Guinée	»	8	9	»	1	1	»	»	19
Côte-d'Ivoire	13	»	3	10	2	1	9	6	44
Dahomey	1	»	»	»	»	4	1	1	7
Mauritanie	1	»	»	»	»	»	»	»	1
Soudan français ...	18	17	»	»	1	4	1	1	42
Niger	1	»	9	9	»	1	»	1	21
Fogo	»	»	3	»	»	»	»	»	3
A.E.F.	»	»	»	»	»	»	8	1	9
TOTAUX...	36	40	42	23	6	19	52	12	230
Colonies étrangères de la Côte occiden- tale d'Afrique	32	5	8	8	17	11	100	30	211

Ce tableau ne mesure pas toute la morbidité indigène qui, même pour les éléments autochtones vivant au contact des

Européens, échappe encore trop à l'observation médicale (1). C'est pourquoi on a pu comparer la « chaîne amarile » à une chaîne immergée au fond de l'eau et invisible. Qu'une bouée vienne à monter en surface, elle décèle la présence de la chaîne dont elle s'est détachée. Dans le cas de fièvre jaune, la bouée, c'est le malade européen qui permet d'affirmer que la « chaîne amarile » invisible gît dans le milieu indigène.

C'est en 1932 seulement que la réceptivité indigène a été officiellement reconnue par l'Administration de nos possessions africaines et que le souci s'est manifesté de contrôler plus étroitement la morbidité et la mortalité des autochtones dans toute l'étendue du pays. Différents arrêtés du gouverneur général ou des lieutenants-gouverneurs ont ordonné des mesures d'ensemble et de détail qui sont inspirées des plus récentes acquisitions concernant l'amarilisme. Les dispositions relatives à la population indigène sont sans doute d'une application pratiquement difficile et leurs résultats ne sont pas encore évidents, mais il était de première importance que le principe fût posé; l'organisation se perfectionnera avec le temps et l'expérience.

Les arrêtés pris dans chacune des colonies du groupe ont d'abord confirmé les textes déjà en vigueur fixant les *mesures permanentes* de prophylaxie générale : ordonnances de voirie, qui ont pour objet d'empêcher radicalement la stagnation des eaux, ainsi que la formation naturelle ou artificielle de toute collection pouvant servir de gîte à larves de moustiques; obligation pour tous les immeubles d'habitation (appartements privés, hôtels à voyageurs, maisons meublées, etc.), d'avoir, soit leurs ouvertures grillagées, soit des cages ou chambres moustiquaires, fixes ou démontables (2); contrôle systématique de la morbidité et de la mor-

(1) L'insuffisance de l'armature médicale de nos colonies est soulignée par le cas de Rufisque que nous avons analysé plus haut. Cette ville de 12.000 habitants ne possède très souvent qu'un seul médecin chargé à la fois des soins aux malades et de tous les services d'hygiène.

(2) Provisoirement les habitations du type indigène n'ont pas été assujetties à cette obligation.

talité indigènes tant en vue de la détermination des zones d'endémicité que de l'application précoce des mesures prophylactiques éventuelles; constitution au chef-lieu de la colonie d'une réserve importante de chambres-moustiquaires démontables et d'un approvisionnement de produits et de matériel de désinsectisation; prévision, dans les principaux centres situés sur les grandes voies de communications, d'emplacements favorables à la construction rapide d'un lazaret destiné à la mise en observation des voyageurs provenant d'une zone contaminée; enfin, interdiction de constituer des dépôts de matériaux susceptibles d'emmagasiner l'eau de pluie et de créer ainsi des gîtes à larves. Ces matériaux doivent être entreposés sous des hangars qui les abritent parfaitement (1).

De son côté, l'arrêté du gouverneur général, du 21 janvier 1933, prévoit trois régimes applicables, selon les circonstances, à tout ou partie du territoire du groupe de colonies.

1° *Régime de danger imminent*, quand une région est menacée par la situation sanitaire des régions voisines, les conditions saisonnières et les *mouvements de population qui y ont lieu*.

2° *Régime de surveillance sanitaire*, quand se sont produits quelques cas isolés de fièvre jaune.

3° *Régime d'observation sanitaire* : quand plusieurs cas de fièvre jaune ont été constatés, formant foyer, c'est-à-dire quand de nouveaux cas sont observés au-delà de l'entourage immédiat des premiers malades, prouvant ainsi que l'on n'a pas réussi à limiter l'extension de la maladie.

Les principales dispositions de cette réglementation sont, pour le régime du *danger imminent* : protection sous moustiquaires, pendant 6 jours, de tout frémicant; obligation

(1) Des dérogations temporaires peuvent être accordées pendant la saison sèche.

pour les familles, pour les directeurs ou chefs de collectivités (écoles, prisons, ateliers, magasins, usines, etc.), *ainsi que pour les chefs des collectivités indigènes*, de déclarer immédiatement tout fébricitant et tout décès; organisation du dépistage précoce et du contrôle médical des maladies fébriles; en cas de suspicion amarile, isolement du malade sous moustiquaire, et surveillance médicale sur place pendant 6 jours des personnes de son entourage qui sont astreintes à passer la nuit sous moustiquaire ⁽¹⁾; passeport sanitaire tant pour entrer dans la zone menacée que pour en sortir; interdiction aux Européens de circuler dans les régions où des cas suspects auraient été constatés dans la population indigène.

Sous le régime de la surveillance ou de l'observation sanitaire, les mesures de défense sont complétées ainsi qu'il suit : contrôle sérologique (et nécropsique s'il y a lieu) de la maladie; déclaration obligatoire à l'autorité administrative; transmission immédiate de cette déclaration aux autorités administratives et techniques des régions voisines et des colonies françaises et étrangères voisines; fermeture des lieux publics de 21 heures (ou 17 h. 30) à 6 h. 30 (exception pour les restaurants bien protégés par des grillages); interdiction des réunions de nuit; interdiction du travail de nuit, sauf dans des locaux grillagés ou à moins de protéger les travailleurs par des bottes, jambières, gants, moustiquaires de tête; désinfection et désinsectisation des locaux contaminés; indication sur le passeport sanitaire obligatoire non seulement du bon état de santé du voyageur, mais la démoustication de ses bagages et d'un itinéraire fixé; obligation d'une visite médicale quotidienne pendant 6 jours après sa sortie de la zone infestée; obligation de l'usage de la moustiquaire tant en cours de route qu'après son arrivée à destination; désinsectisation des wagons et des véhicules à voyageurs; éloignement nocturne de tout navire jusqu'à 200 mètres des quais au

(1) Les dispositions qui précèdent ont en vue les malades indigènes.

moins; enfin, interdiction d'exportation des marchandises dans lesquelles le *Stegomyia* aurait pu trouver place et qui n'auraient pas été démoustiquées.

La rigueur de cette réglementation est, on le voit, en rapport avec la gravité des manifestations épidémiques de la fièvre jaune.

Il est intéressant d'ajouter qu'un arrêté récent du 14 septembre 1938 donne, en quelque sorte, une prime à la vaccination en accordant une dérogation à toute personne possédant un test de protection élevé, dû soit à une atteinte antérieure de fièvre jaune, soit au vaccin anti-amaril. Une carte spéciale, valable un an, est délivrée aux personnes ainsi immunisées et les dispense automatiquement de toutes celles des mesures énumérées ci-dessus qui limitent la liberté des individus.

Organisation défensive aérienne.

L'arrêté du gouverneur général que nous venons d'analyser s'applique explicitement et rigoureusement à la circulation des avions dans les territoires qui constituent nos possessions africaines.

Mais l'aire de peuplement des *Stegomyias* déborde largement, nous le savons, les zones où la fièvre jaune règne endémiquement. C'est une notion de la plus haute importance, puisque là où existe le moustique peut s'implanter la fièvre jaune. Qu'un apport virulent soit effectué dans ces pays à *Stegomyias* jusque-là indemnes d'amarilisme, et des épidémies massives peuvent se développer sur des populations denses et y déterminer des ravages. Car ces pays, qui ne possèdent pas d'organisation défensive, sont l'Afrique du Sud et du Nord, l'Égypte, les Indes anglaises et néerlandaises, l'Indochine, la Chine du Sud, le Japon, Madagascar, l'Australie, etc.

Les recherches ont, en effet, montré que les *Aedes* sont

plus ou moins nombreux dans tous ces pays et les échantillons qui en provenaient, élevés dans les Laboratoires d'Europe et des Amériques, sont aptes à la transmission de la fièvre jaune (1).

Les mesures de protection édictées par chacun des pays contaminés et applicables dans les limites de son territoire n'étaient donc pas suffisantes.

Elles ont été complétées par une *Convention internationale pour la navigation aérienne*, qui a été signée à La Haye, le 12 avril 1933.

CONVENTION SANITAIRE AÉRIENNE. — Cette convention impose d'abord aux gouvernements contractants la recherche, dans leurs territoires survolés par les aéronefs, d'une endémicité amarile éventuelle et la notification immédiate aux autres gouvernements et à l'Office international d'hygiène publique, de tout cas de fièvre jaune constaté dans le pays.

Elle comporte l'organisation, dans tout pays, d'*aérodromes sanitaires* pourvus d'un service médical permanent et de tous les moyens d'isolement et de traitement des équipages et des passagers, ainsi que des moyens de désinfection et de désinsectisation. Ils doivent disposer d'eau potable en quantité suffisante et d'un système d'évacuation des matières usées.

Dans les zones où l'endémicité amarile peut être soupçonnée, ces aérodromes sanitaires sont à une distance « adéquate » des agglomérations, surtout indigènes, leurs systèmes d'approvisionnement en eau potable et d'évacuation des eaux usées sont complètement protégés des moustiques, et la lutte contre les larves et les insectes ailés rigoureusement poursuivie dans l'aérodrome et ses environs; ils sont pourvus de bâtiments à ouvertures grillagées pour le personnel permanent, les équipages et les passagers. L'aérodrome sanitaire devient alors *aérodrome anti-amaril*. Des aérodromo-

(1) Tout récemment, Roubaud, Colas-Bellecour et Stéfanopoulo ont fait piquer un singe infecté par un moustique de la région parisienne, l'*Aedes geniculatus*, qui a transmis ensuite la fièvre jaune à un autre macaque.

mes anti-amarils ont été créés sur toutes les grandes lignes transafricaines et transaméricaines.

Dans nos possessions africaines, Dakar, Ouakam, Conakry, Abidjan, Gao, Niamey, Zinder et Cotonou sont aménagés en aérodromes anti-amarils. Brazzaville, Bangui, Abécher, Fort-Lamy, Douala, Yaoundé, Garoua, Batouri, sont aménagés en aérodromes sanitaires.

Les mesures préconisées contre les aéronets et leurs occupants varient selon que l'aérodrome de départ est contaminé ou selon que, seule, la région qui l'avoisine est contaminée.

Dans le premier cas, l'aérodrome est fermé à la navigation aérienne jusqu'à ce qu'il ait été complètement libéré de l'infection.

Dans le second cas, l'avion est démoustiqué avant son départ, les passagers et l'équipage sont inspectés médicalement, les malades retenus et les suspects signalés comme devant être mis en surveillance ou en observation pendant une période de 6 jours à compter du moment où ils auraient été exposés à l'infection. Tous renseignements ou précisions utiles sont inscrits à cet effet, avec les noms des passagers, sur le carnet de route de l'aéronef.

L'application de ces mesures varie, d'ailleurs, suivant que l'avion ne fait qu'une simple escale diurne de ravitaillement, ou suivant que le séjour de l'appareil et de ses occupants dure toute la nuit. Pendant les escales nocturnes, l'équipage et les passagers ne doivent pas sortir de l'enceinte de l'aérodrome, ils passent la nuit dans les locaux grillagés qui y existent.

A l'arrivée à destination, les mesures de défense varient aussi dans les deux cas qui peuvent se présenter : ou bien, la fièvre jaune n'existant pas dans le pays, les conditions de son implantation s'y rencontrent, ou bien ces conditions n'y permettent pas la diffusion de la maladie.

Dans la première éventualité, l'aéronef doit se poser sur un aérodrome sanitaire, l'appareil est démoustiqué, l'équipage et les passagers sont soumis à un examen médical et,

selon les circonstances, astreints à la surveillance ou à l'observation jusqu'à la fin d'une période de 6 jours à compter du jour où ils auraient été exposés à l'infection.

Dans le second cas, tous les aérodromes sont autorisés à l'atterrissage de l'appareil, qui est éventuellement démontré; l'équipage et les passagers subissent une simple visite médicale.

L'efficacité pratique de cette organisation paraît réelle. Du moins il n'a pas été signalé, à notre connaissance, que, malgré l'intensité de la navigation aérienne, la fièvre jaune ait été introduite par elle dans un pays indemne.

Cependant, certains auteurs pensent que la contamination est inévitable tant en Amérique qu'en Afrique. Park Ross en donne les raisons suivantes : le trafic n'est pas suffisamment surveillé; les zones infestées d'amarilisme sont trop vastes et trop mal connues; les aérodromes ne donnent pas la sécurité nécessaire en ce qui concerne l'absence de moustiques sur leur terrain ou dans leur voisinage; pour ne pas gêner les compagnies, les agents sanitaires n'exigent pas assez sévèrement la destruction des moustiques avant l'ouverture des portes de l'avion qui vient de se poser; l'état de santé des passagers n'est pas assez efficacement contrôlé.

Sans adopter une opinion aussi pessimiste, on doit reconnaître que le danger n'est pas illusoire. Pour le mesurer, trois éléments sont à considérer : a) l'aptitude de l'aéronef à embarquer et à transporter des moustiques; b) la valeur des moyens employés pour détruire ces moustiques dans les appareils; c) l'éventualité d'un malade en incubation de fièvre jaune.

TRANSPORT DES MOUSTIQUES PAR LES AÉRONEFS. — Pour étudier le comportement des moustiques au cours des voyages aériens, Troll, au Congo belge, a transporté 13 fois, en cage, dans son avion, des culicidés de différentes espèces. Il a constaté que 50 p. 100 restaient vivants après un trajet de 1.700 kilomètres à 2.000 mètres d'altitude.

En Amérique, de nombreux voyages ont également prouvé expérimentalement la survie de moustiques introduits et laissés libres dans l'aéronef. Notamment ils ont résisté en forte proportion à des voyages de 79 heures à l'altitude de 4.200 mètres entre San-Salvador et Miami. Les femelles pleines de sang résistent aussi bien que les autres.

D'autre part, la recherche dans les aménagements de l'avion de moustiques s'y étant introduits spontanément est très fréquemment positive : Stanton, sur la ligne d'Égypte à l'Afrique du Sud, a trouvé que les appareils étaient infestés dans une assez forte proportion. A Kisuma, terminus de la section Nord-Centre Afrique, 23 aéronefs sur 52 venant du Nord et 12 sur 52 venant du Sud contenaient des insectes divers. L'identification de tous ces insectes n'a permis d'ailleurs de trouver qu'un seul *Aedes*, *Aedes nigeriensis*. D'autres vérifications, en Amérique, ont décelé deux fois des *Aedes*.

Si faible que soit cette proportion, la seule possibilité du transport de *Stegomyias* justifie les précautions prises pour empêcher leur entrée accidentelle dans les aéronefs : hélice laissée en marche pendant les escales de ravitaillement de jour; fermeture des portes la nuit, et lancement de l'hélice quelques minutes avant leur ouverture pour l'embarquement — très matinal — des occupants et de leurs bagages. La condition idéale serait évidemment l'affranchissement permanent et complet des aérodromes vis-à-vis des moustiques, condition que l'on n'est jamais certain d'avoir réalisée en pays chaud, surtout quand il s'agit d'aérodromes fluviaux.

DÉMOUSTICATION DES AÉRONEFS. — La destruction des moustiques introduits dans les aéronefs rencontre d'autres difficultés. La principale provient du compartimentage et de l'aménagement mobilier des appareils. Dans un avion, dit S. Cumming, il existe des refuges qui donnent aux moustiques un nombre étonnant de possibilités de transport par inadver-

tance, et d'innombrables espaces morts où les produits toxiques n'atteignent pas les insectes. A Nairubi, sur 41 avions venant de Kisuma, où ils avaient été démoustiqués, 8 étaient encore infestés, ainsi que 4 sur 26 venant du Sud. C'est pourquoi la Commission de la fièvre jaune de l'Office international d'hygiène publique, en 1936, a demandé que les constructeurs recherchent la suppression de ces espaces morts.

Divers produits ont été expérimentés pour démoustiquer les aéronefs; c'est l'acide cyanhydrique qui donne les meilleurs résultats, mais sa toxicité le rend peu maniable, on le chasse de l'appareil quand il a agi, en faisant fonctionner pendant 15 à 30 minutes un insufflateur d'air actionné par un moteur spécial.

Les extraits de pyrèthre sont efficaces, et diverses formules ont été préconisées. En pulvérisation à la dose de 20 à 40 centigrammes d'extrait huileux concentré par mètre cube, les moustiques sont rapidement tués. Comme solvant, on utilise le pétrole, le tétrachlorure de carbone, le kérosène, etc. (*Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1935 à 1938).

Les pulvérisateurs peuvent être du modèle ordinaire à pompe refoulante, il est préférable d'employer des appareils automatiques, qui sont mis en action en plein vol.

DANGER DE L'HOMME EN INCUBATION DE FIÈVRE JAUNE. — Le troisième élément dangereux pour l'introduction de l'amari-lisme dans un pays neuf, c'est l'homme en période d'incubation, et cette possibilité, dénoncée depuis longtemps par les auteurs (Clarac et Simond), a paru plus à craindre depuis que l'on connaît mieux les formes légères ou inapparentes de la fièvre jaune. Aux Etats-Unis, les risques sont considérés comme très importants en raison de la densité des provenances de l'Amérique centrale et méridionale, et l'on s'attache à contrôler l'état de santé des voyageurs et la situation sanitaire des pays d'où ils viennent. A cet effet, il est exigé d'eux un certificat d'origine d'un modèle officiel comportant un questionnaire très détaillé.

Il est évident que, malgré ces précautions, le service sanitaire peut laisser passer un malade. Aussi la meilleure garantie serait-elle la vaccination anti-amarile de toute personne qui transite. Les compagnies américaines sont entrées dans cette voie. Au 1^{er} avril 1938, 1 millier de leurs employés, pilotes et personnel de bord, étaient vaccinés. En outre, plus de 600 employés de la zone du canal de Panama sont également immunisés.

En résumé, les risques de diffusion de la fièvre jaune par la navigation aérienne seront réduits au minimum par l'application rigoureuse de trois des mesures prévues à la Convention internationale : 1° La destruction permanente et complète des moustiques dans les aérodromes, notamment dans ceux où l'avion fait une escale nocturne; 2° la notification immédiate de tous les cas de fièvre jaune reconnus dans les pays survolés par la ligne aérienne; 3° la liaison étroite entre les autorités sanitaires des ports aériens en vue des échanges d'informations concernant l'état sanitaire du port et des régions limitrophes *ainsi que la surveillance ou l'observation des voyageurs pendant la période contagieuse* (Stanton).

Mais une seule mesure est capable de supprimer radicalement le danger, c'est la vaccination des équipages et des passagers.

CONCLUSIONS

L'étude du virus amaril a permis, à l'heure actuelle, la mise en application de deux méthodes principales de vaccination contre la fièvre jaune :

- l'une utilise un virus « neurotrope », cultivé sur encéphale de souris;
- l'autre utilise un virus « viscérotrope », cultivé sur tissus embryonnaires de poulet.

L'immunité conférée paraît contrôlée par la recherche du test de protection resté positif quatre ans après l'introduction du virus dans l'organisme.

La vaccination anti-amarile généralisée apparaît comme le moyen le plus simple et le plus sûr, non seulement de protéger les pays neufs, mais aussi d'assurer efficacement une prophylaxie générale de la fièvre jaune.

S'il est peut-être exagéré d'escompter ainsi l'extinction complète de cette maladie, du moins pense-t-on pouvoir pratiquement la réduire à des manifestations sporadiques faciles à limiter et à juguler.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue iaira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 10 juillet 1939.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- ADVIER. — L'épreuve de Max Theiler (séro-protection de la souris blanche contre le virus amaril neurotrope) pourrait-elle être remplacée par une intradermo-réaction ? *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1934.
- Annales de médecine et de pharmacie coloniales.*
- ARAGO et DA COSTA LIMA. — Sur la transmission du virus de la fièvre jaune par les déjections de moustiques infectés. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929.
- Nouvelles expériences sur la fièvre jaune. Quantité de virus chez le moustique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930.
- ARAGAO. — Etiologia de febre amarella. *B. I. P.*, 1928.
- Recherches sur la fièvre jaune. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929.
- Vaccination par le sérum et le virus dans la fièvre jaune. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931.
- BAUER. — The transmission of Yellow Fever by mosquitoes other than « *Aedes aegypti* », *B. I. P.*, 1928.
- Renseignements complémentaires concernant la fièvre jaune au Brésil. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.
- BAUER et HUDSON. — The duration of immunity in human yellow fever as shown by the protective power of the serum. *Journ. prevent. med.*, 1930.
- BAUER et MAHAFFY. — Studies of the filtrability of Yellow Fever to Laboratory animals. *B. I. P.*, 1930.
- BEEUWKES. — An experimental demonstration of the infectivity with Yellow Fever virus of « *Aedes aegypti* » captives in an african town. *B. I. P.*, 1932.
- Observations on the bionomics and comparative prevalence of the vectors of Yellow Fever and other domestic mosquitoes of West Africa, and the epidemiological significance of seasonal variations. *B. I. P.*, 1933.
- BÉRENGER-FÉRAUD. — Traité de la fièvre jaune, 1890.

- BINSON. — Transports aériens et fièvre jaune. *Rev. col. de méd. et de chir.*, 1937.
- Séro-vaccinations anti-amariles et recherches concernant le test de protection en Afrique équatoriale française. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1936.
- BLANCHARD. — La fièvre jaune peut-elle être importée à Madagascar ? *Gaz. méd. de Madagascar*, 1938.
- BOYE. — Application en A. O. F. du procédé de vaccination de Laigret contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1934.
- CHAGAS. — Syndrome surrénal dans la fièvre jaune. *B. I. P.*, 1929.
- CLARAC et SIMOND. — Traité de pathologie exotique de Grall et Clarac, t. III, 1912.
- DARRÉ et MOLLARET. — Etude clinique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination anti-amarile. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1936.
- DAVIS, FROBISHER et LLOYD. — The titration of yellow fever virus in *Stegomyia* mosquitoes. *Journ. experim. med.*, 1933.
- DAVIS, LLOYD et FROBISHER. — The transmission of neurotropic Yellow Fever virus by *Stegomyia* mosquitoes. *Journ. experim. med.*, 1932.
- DEZEST. — Un cas de réaction grave après la vaccination anti-amarile. Auto-observation. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1937.
- DONOVAN. — Organisation de la vaccination anti-amarile dans le personnel des compagnies de navigation aérienne et parmi les officiers du Service de l'hygiène publique des Etats-Unis. *Bull. de l'Off. int. d'hyg. publ.*, 1938.
- DUFF. — La lutte contre la fièvre jaune dans la Côte de l'Or. *B. I. P.*, 1933.
- DURIEUX. — Enquête sur la fièvre jaune dans les colonies du Niger, du Soudan et du Dahomey. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1932.
- Etude de treize souches de virus amaril isolées par inoculations intracérébrales de sang de malades à la souris blanche. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1937.

- DURIEUX. — Conduite à tenir en vue du diagnostic de la fièvre jaune. *Rev. col. de méd. et de chir.*, 1937.
- FINDLAY. — Sur l'immunisation contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1933.
- Nouvelles expériences concernant l'immunisation contre la fièvre jaune. *Bul. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1934.
 - Immunisation contre la fièvre jaune. *Ibid.*, 1935.
 - La vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1936.
 - Immunization against yellow fever with attenuation neurotropic virus. *Lancet*, 1934.
 - Immunization against yellow fever. *B. I. P.*, 1934.
 - Immunisation contre la fièvre jaune au moyen de virus neurotrope vivant et d'immun-sérum hétérologue. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1935.
- FINDLAY et BROOM. — Experiments on filtration of yellow fever virus through « gradocol » membranes. *Brit. Journ. exper. pathol.*, 1933.
- FINDLAY et CLARKE. — The susceptibility of the Redge hog to yellow fever. I. The viscerotropic virus. II. The neurotropic virus. *Trans. Roy. Soc. trop. med. et hyg.*, 1934.
- Reconversion of the neurotropic into the viscerotropic strain of yellow fever virus in « rhesus » monkeys. *Trans. Roy. Soc. med. et hyg.*, 1934.
- FINDLAY et HINDLE. — Combined use of living virus and immune serum for immunization against virus infections. *Brit. Med. Journ.*, 1931.
- FINDLAY et MAC-CALLUM. — Vaccination contre la fièvre jaune au moyen du virus pantrope atténué employé seul. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1937.
- FINDLAY et MACKENSIE. — The production of a neurotropic strain of Rift Valley fever virus. *B. I. P.*, 1936.
- FINDLAY, STEFANOPOULO et MAC-CALLUM. — Présence d'anticorps contre la fièvre de la vallée du Rift dans le sang des Africains. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936.
- FINDLAY et STERN. — Encéphalo-myelitis produced by neurotropic yellow fever virus. *B. I. P.*, 1936.

- FROBISHER, DAVIS et SHANNON. — On the failure of yellow fever virus to persist in a colony of *Aedes aegypti*. *Amer. Journ. Hyg.*, 1931.
- GORDON et HUGHES. — A study of inactivated yellow fever virus as an immunizing agent. *B. I. P.*, 1936.
- GOUZIEN et RIGOLLET. — Fièvre jaune, in *Traité Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix*, 1921.
- GRIFFITS. — Sur le transport des moustiques par les avions. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1932.
- HAAGEN et THEILER. — Untersuchungen über das Verhalten des gelbfiedervirus in der gewebe kultur. *Proc. Soc. experim. biol. med.*, 1932.
- HARGETT. — Surveillance des passages des aéronefs au point de vue de la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.
- HINDLE. — A yellow fever vaccine. *B. I. P.*, 1928.
- HOSKINS. — Protective properties against yellow fever virus in the sera of the offspring rhesus monkeys. *Journ. of immunol.*, 1934.
- HUDSON, BAUER et PHILIP. — Infectivity of Blood during the course of experimental Yellow Fever. *B. I. P.*, 1930.
- JAMES. — Connaissances récemment acquises sur la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1933.
- Renseignements concernant la fièvre jaune reçus du 1^{er} octobre 1933 au 30 septembre 1934 et du 1^{er} octobre 1935 au 30 septembre 1936. *Ibid.*, 1934, 1936.
- JITTA. — Sur la destruction des moustiques à bord des aéronefs, d'après les expériences des D^{rs} N. H. Swellengrebel et J. A. Nykamp. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1935.
- KERR. — Studies of the transmission of experimental yellow fever by *Culex thalassius* and *Mansonia uniformis*. *B. I. P.*, 1933.
- KERR et HAYNES. — On the transfer of yellow fever virus from female to male *Aedes aegypti*. *B. I. P.*, 1933.
- LAIGRET. — Recherches expérimentales sur la fièvre jaune. *Arch. de l'Inst. Pasteur, Tunis*, 1933.
- Recherches expérimentales sur la fièvre jaune. Technique pour

- la préparation des vaccins-virus amarils, vaccins glycé-
rinés et vaccins secs. *Ibid.*, 1933.
- Le contrôle des vaccinations antiamariles par l'épreuve de
protection sur souris. *Ibid.*, 1934.
- La vaccination contre la fièvre jaune. Sur une mission pour
l'application de cette vaccination en A. O. F. *Ibid.*, 1934.
- La vaccination contre la fièvre jaune. *Ann. de méd. et de
phar. col.*, 1933.
- La vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de
pathol. exot.*, 1933.
- Résultats d'une mission effectuée en A. O. F. pour l'orga-
nisation de la vaccination contre la fièvre jaune. *Ibid.*,
1934.
- De l'interprétation des troubles consécutifs aux vaccinations
par des virus vivants, en particulier à la vaccination de
la fièvre jaune. *Ibid.*, 1936.
- Sur la vaccination contre la fièvre jaune par le virus de
Max Theiler. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1934.
- Immunisation contre la fièvre jaune. *Presse médicale*, 1933.
- LAIGRET et BONNEAU. — Longue persistance de l'immunité conférée
par la vaccination contre la fièvre jaune. *C. R. de l'Acad.
des sc.*, 1936.
- LAIGRET, DURAND et BONNEAU. — Enquête sérologique dans un régi-
ment de tirailleurs sénégalais pour le dépistage des attein-
tes anciennes de fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de path.
exot.*, 1937.
- LAIGRET, SALEUN et CECCALDI. — Enquête sérologique sur 19 sujets
immunisés contre la fièvre jaune les uns à l'aide de la
vaccination, les autres à l'aide de la séro-vaccination.
Bull. de la Soc. de path. exot., 1937.
- LE MOIGNIC et PINOY. — Les vaccins en émulsion dans les corps
gras ou « lipo-vaccins ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 1916.
- LLOYD. — L'emploi d'un virus cultivé associé à l'immun-sérum
dans la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Off.
internat. d'hyg. publ.*, 1935.

- LLOYD, THEILER et RICCI. — Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues « in vitro ». *B. I. P.*, 1936.
- Modifications de la virulence du virus de la fièvre jaune par culture en tissus « in vitro ». *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1936.
- MARCHOUX. — L'homme est moins sensible que le *Macacus rhésus* au virus de la fièvre jaune. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1928.
- MARCHOUX, SALEMBENI et SIMOND. — La fièvre jaune. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1903.
- MARTIN, BOUESSE et BONNEFOY. — Cent cas de vaccination anti-amarile (vaccin Laigret) à l'Hôpital Pasteur. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936.
- MATHIS (C.). — Au sujet des réactions nerveuses dans la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936.
- Ultra-virus amaril, in *Traité : Les ultra-virus des maladies humaines*, Levaditi et Lépine, 1938.
- Rapport sur l'épidémiologie de la fièvre jaune. Congrès d'Amsterdam, 1938.
- MATHIS (C.), DURIEUX et MATHIS (M.). — La vaccination contre la fièvre jaune avec le vaccin au jaune d'œuf de Laigret. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1936.
- Est-il prudent de se faire vacciner contre la fièvre jaune ? *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936.
- MATHIS (C.), LAIGRET et DURIEUX. — Trois mille vaccinations contre la fièvre jaune au moyen du virus vivant de souris atténué par vieillissement. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1934.
- MATHIS (C.) et MATHIS (M.). — A propos de la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1934.
- MATHIS (C.), SEILLARDS et LAIGRET. — Sensibilité du *Macacus rhésus* au virus de la fièvre jaune. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1928.
- MATHIS (M.). — Contribution à l'étude du virus amaril et à celle de la vaccination contre la fièvre jaune. Thèse Paris, 1934.

- MATHIS (M.). — Transmission expérimentale de la fièvre jaune par piqûres de *Stegomyia*, à Paris, en janvier, février, mars 1934. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1934.
- Vaccination anti-amarile du singe à l'aide de virus vivant provenant du cobaye mort de la maladie expérimentale. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1934.
- Sensibilité de la souris grise dakaroise au virus amaril. *Ibid.*, 1936.
- MOLLARET et FINDLAY. — Etude étiologique et microbiologique d'un cas de méningo-encéphalite au cours de la séro-vaccination anti-amarile. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936.
- MONTEIRO. — Nouvelle technique pour la préparation du vaccin contre la fièvre jaune. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930.
- Estudos sobre a febre amarilla. Modernos conhecimentos sobre a infecção experimental. *B. I. P.*, 1933.
- NICOLLE. — Au sujet de la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1935.
- NICOLLE et LAIGRET. — La vaccination contre la fièvre jaune par le virus amaril vivant, desséché et enrobé. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1935.
- Vaccination contre la fièvre jaune à l'aide d'une seule inoculation de virus amaril, vivant, desséché et enrobé. *Arch. de l'Inst. Pasteur, Tunis*, 1936.
- OKELL. — Experiments with yellow fever vaccine in Monkeys. *B. I. P.*, 1930.
- PARK, ROSS. — La destruction automatique des moustiques dans les aéronefs et le vecteur de la fièvre jaune dans les traversées aériennes en Afrique. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.
- PELTIER. — L'atténuation des mesures quaranténaires anti-amariles en faveur des vaccinés ayant un test de protection fortement positif. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.
- PELTIER, DURIEUX, JONCHÈRES et ARQUIÉ. — Résultats des examens de laboratoire en vue de l'établissement du diagnostic de fièvre jaune. *Rev. col. de méd. et de chir.*, 1938.
- Action de la bile sur le virus amaril. Recherche d'une vac-

- cination anti-amarile par virus bilié. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1937.
- PELTIER. — Pénétration du virus amaril par la voie cutanée. Vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole. *Ibid.*, 1939.
- Le virus amaril neurotrope peut-il être transmis par piquûre du *Stegomyia* ? *Rev. d'immunologie*, 1939.
- PELTIER, DURIEUX et MARTIN. — Etude rétrospective d'une épidémie ayant sévi en 1932 dans la région nord de la Guinée française. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1937.
- PENNA. — The production of Encephalitis in « *Macacus rhesus* » with viscerotropic Yellow Fever virus. *Amer. Journ. trop. méd.*, 1936.
- PETTIT. — Conservation du virus amaril. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1929.
- PETTIT et STÉFANOPOULO. — Réceptivités de divers singes pour le virus amaril. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929.
- La vaccination anti-amarile à l'Institut Pasteur. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1934.
- PETTIT, STÉFANOPOULO et FRASEY. — Pouvoir préventif et curatif du sérum anti-amarillique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928.
- RICARDO-JORGE. — La fièvre jaune selvatique au Brésil. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.
- RICKARD. — L'organisation du service de la viscérotomie dans le Service coopératif brésilien. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1937.
- RIGOLLET. — A propos de la prophylaxie de la fièvre jaune à la Côte occidentale d'Afrique. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1927.
- La fièvre jaune à la Côte occidentale d'Afrique. *Paris médical*, 1928.
- ROUBAUD, COLAS-BELLECOUR et STÉFANOPOULO. — Transmission de la fièvre jaune par un moustique paléaritique répandu dans la région parisienne. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.
- ROUBAUD et STÉFANOPOULO. — Recherches sur la transmission par la voie stégomyienne du virus neurotrope de la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1933.

- ROUBAUD, STÉFANOPOÛLO et FINDLAY. — Essais de transmission par les *Stegomyias* du virus amaril de cultures en tissu embryonnaire. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1937.
- SAWYER. — Notre expérience de la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1924.
- La persistance de l'immunité dans la fièvre jaune. *Ibid.*, 1932.
- L'enquête sur l'immunité vis-à-vis de la fièvre jaune au moyen de l'épreuve de protection de la souris. *Ibid.*, 1934.
- La durée de l'immunité anti-amarile après la vaccination et après la maladie. *Ibid.*, 1936.
- Expérience de vaccination contre la fièvre jaune avec de l'immun-sérum humain et du virus fixé pour la souris. *Ibid.*, 1937.
- SAWYER, KITCHEN et LLOYD. — Vaccination of humans against yellow fever with immune serum and virus fixed for mice. *Proc. Soc. experim. biol. et med.*, 1931.
- Vaccination against yellow fever with immune serum and virus fixed for mice. *B. I. P.*, 1933.
- SCHÜFFNER, DINGER et SNIJDERS. — Researches on yellow fever in the Netherlands. *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 1930.
- SELLARDS et BENNETT. — Vaccination in yellow fever with non infective virus. *B. I. P.*, 1937.
- SELLARDS et HINDLE. — The preservation of yellow fever virus. *B. I. P.*, 1928.
- SELLARDS et LAIGRET. — Immunisation de l'homme contre la fièvre jaune par l'inoculation de virus de souris. *Arch. de l'Inst. Pasteur, Tunis*, 1932.
- Preuves de l'immunité acquise contre la fièvre jaune à la suite de la vaccination. *Ibid.*, 1937.
- Contrôle par épreuve sur *Macacus rhésus* du pouvoir protecteur du sérum des hommes vaccinés contre la fièvre jaune avec le virus de souris. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1932.

SELLARDS et LAIGRET. — Durée de l'immunité consécutive à la vaccination contre la fièvre jaune. *Ibid.*, 1934.

— Nouvelle démonstration de l'efficacité de la vaccination contre la fièvre jaune. *Ibid.*, 1936.

SOPER. — Conférence sanitaire panafricaine 1935. *Bull. d'hyg. de la Soc. des Nations*, 1936.

— Situation de la fièvre jaune au Brésil. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.

— Congrès d'Amsterdam, 1938.

SOPER et ANDRADE. — Study of the distribution of immunity to yellow fever in Brazil. *Am. Journ. of hyg.*, 1933.

SOPER, BEEUWKES, DAVIS et KERR. — Transitory Immunity to Yellow Fever in Offspring of Immune Human and Monkey Mothers. *Amer. Journ. Hyg.*, 1938.

STANTON. — Les insectes dans les aéroplanes au Kenya. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1936.

— Sur les possibilités de transport des moustiques par les aéronefs. *Ibid.*, 1937.

STÉFANOPOULO. — Sur la détermination des foyers d'endémicité amarile. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1933.

— Recherches sur la fièvre jaune expérimentale de la souris et du cobaye. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1934.

— Sur le virus amaril d'origine murine inoculé à « *Macacus rhesus* ». *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1932.

— Sur la vaccination contre la fièvre jaune. *Ibid.*, 1936.

— Résultats fournis par l'application du test de séro-protection contre la fièvre jaune sur les indigènes de l'Afrique équatoriale française. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1938.

STÉFANOPOULO, LAURENT et WASSERMANN. — Présence d'anticorps anti-amarils dans le lait de femme immunisée contre la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1936.

STÉFANOPOULO et NAGANO. — Comportement de certaines espèces animales vis-à-vis de diverses souches de virus de fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1937.

— Sur la transmission de l'immunité anti-amarile de la mère au nouveau-né. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1938.

- STÉFANOPOULO et WASSERMANN. — Sensibilité du cobaye au virus neurotrope de la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1933.
- STOKES, BAUER et HUDSON. — Experimental transmission of Yellow Fever to Laboratory animals. *B. I. P.*, 1928.
- THEILER. — Studies on the action of Yellow Fever virus in Mice. *B. I. P.*, 1930.
- THEILER et SELLARDS. — The immunological relations hip of Yellow fever as it occurs in West Africa and in South America. *Ann. trop. med. parasit.*, 1928.
- THEILER et SMITH. — L'emploi du sérum hyperimmun de singe dans la vaccination humaine contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1936.
- The use of yellow fever virus modified by « in vitro » cultivation for human immunization. *B. I. P.*, 1937.
- THEILER et WHITMANN. — Le danger de la vaccination par le virus amaril neurotrope seul. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1935.
- TROLLI. — Résultats d'une enquête sur la présence et la vitalité des insectes et rats et notamment des moustiques à bord des avions de la ligne Léo-Stanleyville. *B. I. P.*, 1933.
- VAN CAMPENHOUT. — La fièvre jaune au Congo belge. *B. I. P.*, 1928.
- WEBER. — La vaccination contre la fièvre jaune. Thèse Bordeaux, 1935.
- WILLIAMS et DREESSEN. — Sur la destruction des moustiques à bord des aéronefs. *Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ.*, 1935.

